

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019553

International filing date: 27 December 2004 (27.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2003-431398
Filing date: 25 December 2003 (25.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 03 March 2005 (03.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

04.01.2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 1 2 月 2 5 日
Date of Application:

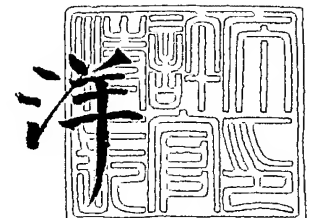
出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 4 3 1 3 9 8
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 4 3 1 3 9 8]

出 願 人 日 本 新 薬 株 式 会 社
Applicant(s):

2 0 0 5 年 2 月 1 8 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



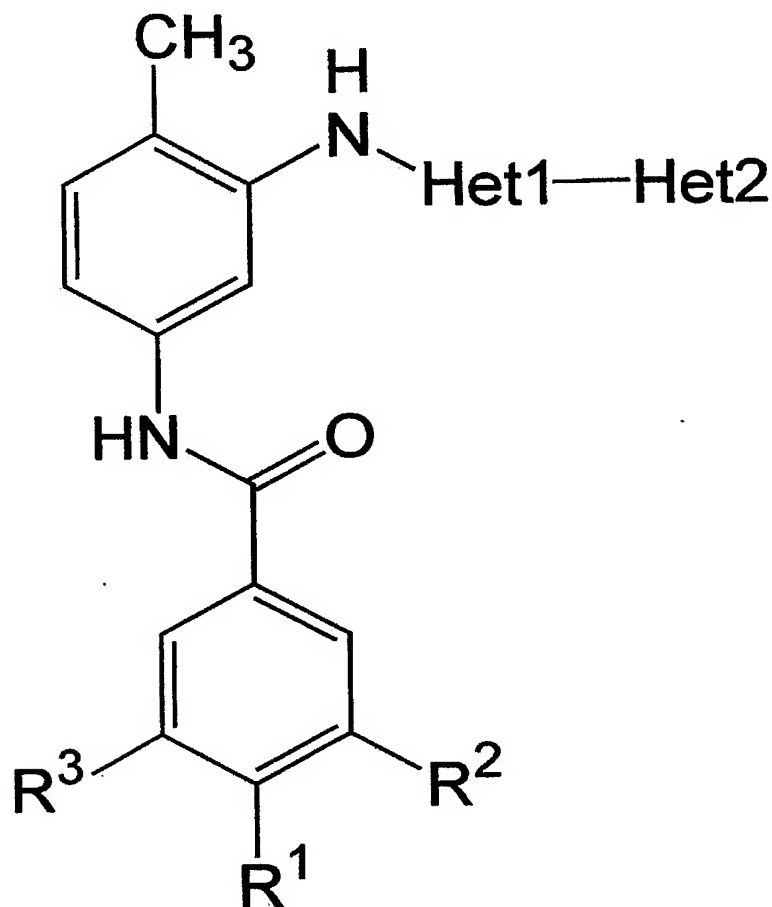
【書類名】 特許願
【整理番号】 S566N
【提出日】 平成15年12月25日
【あて先】 特許庁長官 殿
【国際特許分類】 A61K 31/00
【発明者】
 【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新薬株式会社
 社内
 【氏名】 浅木 哲夫
【発明者】
 【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新薬株式会社
 社内
 【氏名】 杉山 幸輝
【発明者】
 【住所又は居所】 京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地 日本新薬株式会社
 社内
 【氏名】 瀬川 純
【特許出願人】
 【識別番号】 000004156
 【氏名又は名称】 日本新薬株式会社
 【代表者】 初山 一登
【代理人】
 【識別番号】 100104802
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 清水 尚人
 【電話番号】 075-321-9086
【代理人】
 【識別番号】 100126446
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 梶井 康司
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 005234
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 0300385
 【包括委任状番号】 0310755

【書類名】特許請求の範囲

【請求項 1】

次の一般式〔1〕で表される化合物であって、次の（A）、（B）又は（C）の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその医薬上許容される塩。

【化 1】



〔1〕

（A）

R^1 は、次の（1）～（3）の基のいずれかを表す。

（1） $-CH_2-R^{11}$ [R^{11} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、オキソ、 $-CH_2-R^{111}$ (R^{111} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1～2個の同一又は異なる、アルキル、アルコシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]

（2） $-O-R^{12}$ [R^{12} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1～3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{121}$ (R^{121} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、（5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル）メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1～2個の同一又は異なる、アルキル、アルコシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]

ル-4-イル) メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。〕、

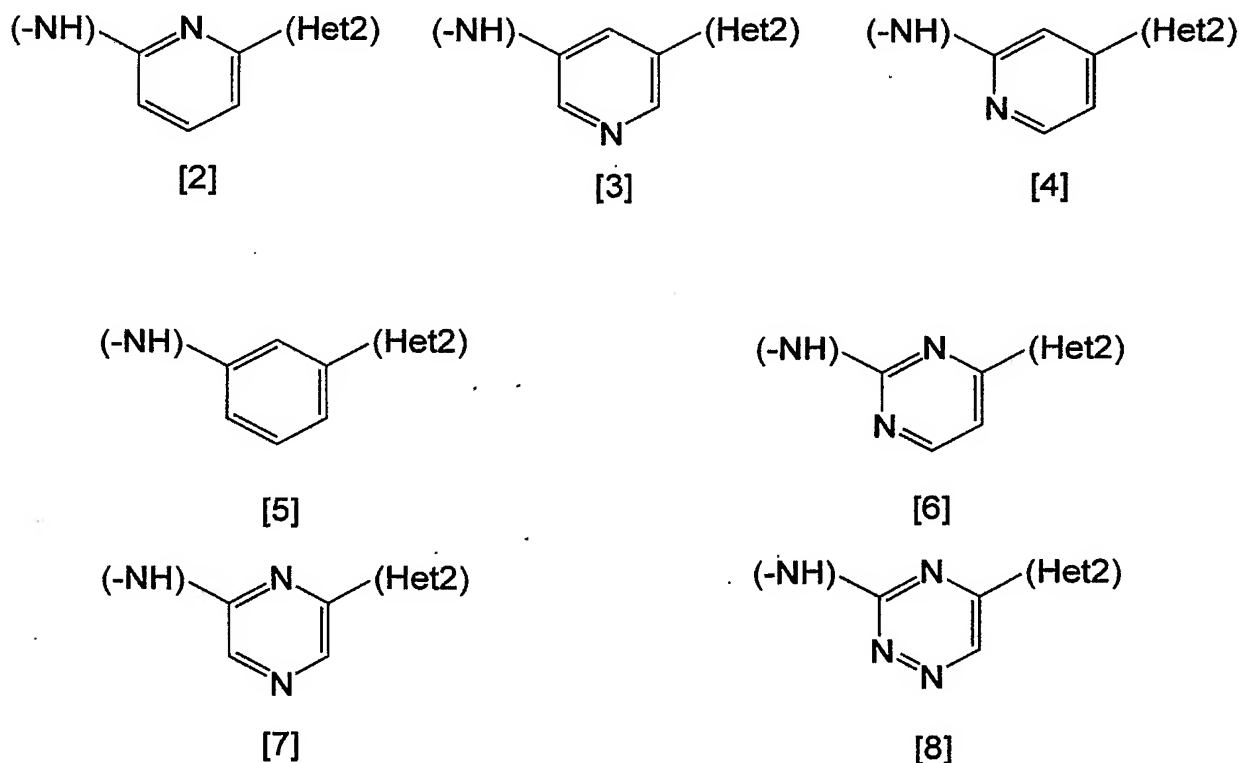
(3) $-CH=R^{13}$ [R^{13} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1~3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{131}$ (R^{131} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル) メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。〕。

R^2 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

R^3 は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het1は、次の化学式〔2〕~〔8〕のいずれかの基を表す。

【化2】



Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1,2-ジヒドロピリダジニルを表す(かかるHet2は、1~3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。)。

但し、 R^{11} が、アルコキシで置換された、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルであり、Het1が、式〔6〕の基であり、Het2が、ピラジニル又はアルキルで置換されていてもよいピリジルである化合物を除く。

(B)

R^1 は、 $-CH_2-R^{14}$ (R^{14} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1~3個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。

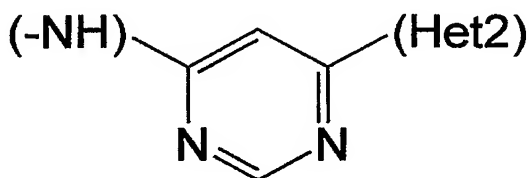
い。)を表す。

R^2 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

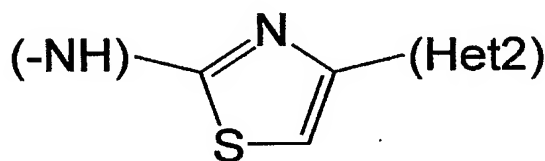
R^3 は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het 1は、次の化学式 [9] ~ [10] のいずれかの基を表す。

【化3】



[9]



[10]

Het 2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す（かかるHet 2は、1~3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）。

(C)

R^1 は、次の(1)~(3)の基のいずれかを表す。

(1) $-CH_2-R^{11}$ [R^{11} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、オキソ、 $-CH_2-R^{111}$ (R^{111} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1~2個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

(2) $-O-R^{12}$ [R^{12} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1~3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{121}$ (R^{121} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

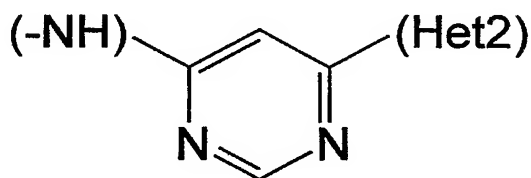
(3) $-CH=R^{13}$ [R^{13} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1~3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{131}$ (R^{131} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]。

R^2 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

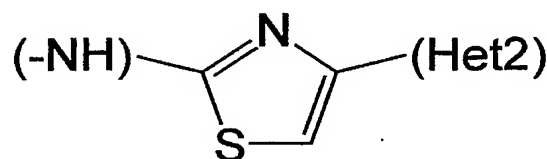
R^3 は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

Het1 は、次の化学式 [9] ~ [10] のいずれかの基を表す。

【化4】



[9]



[10]

Het2 は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は 1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す（かかる Het2 は、1 ~ 3 個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）。

【請求項2】

次の (1) ~ (10) の化合物からなる群から選択される化合物である、請求項1記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩。

(1) 4- (1-メチルピペリジン-4-イルデンメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(2) 4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(3) 4- (1-メチルピペラジン-4-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [6- (3-ピリジル) ピリミジン-4-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(4) 4- (1-メチルピペラジン-4-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [6- (5-ピリミジニル) ピリミジン-4-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(5) (-) -4- ((S) -3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(6) 4- [(S) -2- (1-ピロリジニルメチル) ピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(7) 4- [3- (ジメチルアミノメチル) アゼチジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(8) 4- [(S) -3- (1-ピロリジニル) ピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(9) 4- {4- [(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル) メチル] ピペラジン-1-イルメチル} -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(10) 4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (4-ピリジル) チアゾール-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

【請求項 3】

次の (1) ~ (34) の化合物からなる群から選択される化合物である、アミド誘導体又はその医薬上許容される塩。

(1) 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(2) 3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(3) 4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(4) 3,5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(5) 3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

(6) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(7) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

(8) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(9) 3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(11) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(12) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(13) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(14) 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(15) 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(16) 4-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2

ーイルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(17) 4- (1-ピペラジニルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {3- [4- (5-プロモピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルアミノ] -4-メチルフェニル} ベンズアミド

(18) 4- (1-ピペラジニルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (3-ピリジル) ピリジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(19) 4- (1-ピペラジニルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(20) 4- (3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(21) 4- [(S) -3- (ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(22) 4- (3-カルバモイル-4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(23) 4- ((S) -3-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(24) 4- ((R) -3-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(25) 4- [(S) -3- (N, N-ジエチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(26) 4- [(2R, 4S) -4- (ジメチルアミノ) -2-メチルピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(27) 4- ((S) -3-アミノピペリジノメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(28) 4- [(S) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジノメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(29) 4- ((3S, 4R) -3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(30) 4- [(3S, 4R) -3- (ジメチルアミノ) -4-メチルピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(31) 4- [(S) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(32) 4- ((S) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(33) 4- ((R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イル

アミノ] フェニル} ベンズアミド

(34) 4- [(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド

【請求項4】

請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項5】

請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有するBCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤。

【請求項6】

請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する慢性骨髄性白血病治療剤。

【請求項7】

請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する急性リンパ性白血病治療剤。

【請求項8】

請求項1～3のいずれかに記載のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を有効成分として含有する急性骨髄性白血病治療剤。

【書類名】明細書

【発明の名称】アミド誘導体及び医薬

【技術分野】

【0001】

本発明は、アミド誘導体又はその塩、及びアミド誘導体又はその塩を有効成分とする医薬組成物に関する。

【0002】

B C R-A B L チロシンキナーゼ（例えば、非特許文献 1 参照。）は細胞の異常増殖を引き起こすが、その活性を阻害する化合物は、B C R-A B L チロシンキナーゼの活性が原因となっている疾患、例えば、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病の予防又は治療に有用である（例えば、非特許文献 2 参照。）。

【背景技術】

【0003】

b c r は第 22 染色体、a b l は第 9 染色体に存在する遺伝子であり、この第 22 染色体と第 9 染色体の転座によりフィラデルフィア染色体が形成される。該染色体の遺伝子産物である B C R-A B L は、チロシンキナーゼ活性を有するタンパク質であり、恒常的に増殖シグナルを出し、細胞の異常増殖を引き起こすことが知られている（例えば、非特許文献 2 参照。）。

【0004】

従って、B C R-A B L チロシンキナーゼ活性を阻害することにより、該キナーゼが要因となって引き起こされる細胞の増殖を抑制することが可能であり、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患治療に有効である。同作用を有する薬物としてグリベック（登録商標）（例えば、特許文献 1 参照。）が既に上市されているが、同じ作用機序を有する上市薬剤は他になく、より優れた医薬品の開発が望まれている。また、同作用を有する薬物が、特許文献 1 及び特許文献 2 に記載されている。

【0005】

さらに近年、慢性骨髄性白血病の急性転化例や B C R-A B L 陽性急性リンパ性白血病において、グリベックの投与により寛解の得られた患者の多くに再発が認められることが報告されている（例えば、非特許文献 3 参照。）。再発した患者の白血病細胞を調べたところ、E 2 5 5 K 等の変異体の出現が認められている（例えば、非特許文献 4～7 参照。）。さらに B C R-A B L 陽性の急性リンパ性白血病患者に対するグリベックの投与例においても、E 2 5 5 K を中心とした変異を示す耐性細胞の出現が認められている（例えば、非特許文献 8 参照。）。今後グリベックの使用が広まるにつれ、さらなる耐性患者の増加とそれに対する治療法確立が求められることになる。

【特許文献 1】特開平 6-87834 号公報

【特許文献 2】国際公開第 02/22597 号パンフレット

【非特許文献 1】Shtivelman E, et al.: Nature, 1985, 315, 550-554

【非特許文献 2】Daley G Q, et al.: Science, 1990, 247, 824-830

【非特許文献 3】Druker B J, et al.: N. Engl. J. Med., 2001, 344, 1038-1042

【非特許文献 4】Weisberg E, et al.: Drug Resist Updat, 2001, 4, 22-28

【非特許文献 5】Gorre M E, et al.: Science, 2001, 293, 876-880

【非特許文献 6】Blagosklonny M V: Leukemia, 2002, 16, 570-572

【非特許文献 7】Hochhaus A, et al.: Leukemia, 2002, 16, 2190-2196

【非特許文献 8】Hofmann W -K, et al.: blood, 2002, 99, 1860-1862

【非特許文献 9】Deninger W N, et al.: blood, 2000, 96, 3343-3356

【非特許文献 10】J. Org. Chem., 1996, 61, 1133-1135

【非特許文献 11】J. Org. Chem., 2000, 65, 1144-1157

【非特許文献 12】Recl. Trav. Chim. Pays-Bas., 1950, 69, 673-699

【非特許文献 13】J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 1137-1141

【非特許文献 14】J. Am. Chem. Soc., 1999, 121, 4369-4378

【非特許文献 15】 Tetrahedron Lett., 1997, 38, 8005-8008

【非特許文献 16】 J. Med. Chem., 2002, 45, 3406-3417

【非特許文献 17】 J. Med. Chem., 2000, 43, 3895-3905

【非特許文献 18】 J. Med. Chem., 2000, 43, 1508-1518

【非特許文献 19】 J. Med. Chem., 1975, 18, 1077-1088

【非特許文献 20】 Bioorg. Med. Chem. Lett., 2001, 11, 2235-2239

【非特許文献 21】 J. Heterocyclic Chem., 2000, 37, 1457-1462

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明の目的は、優れた B C R - A B L チロシンキナーゼの阻害活性を有する新規なアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0007】

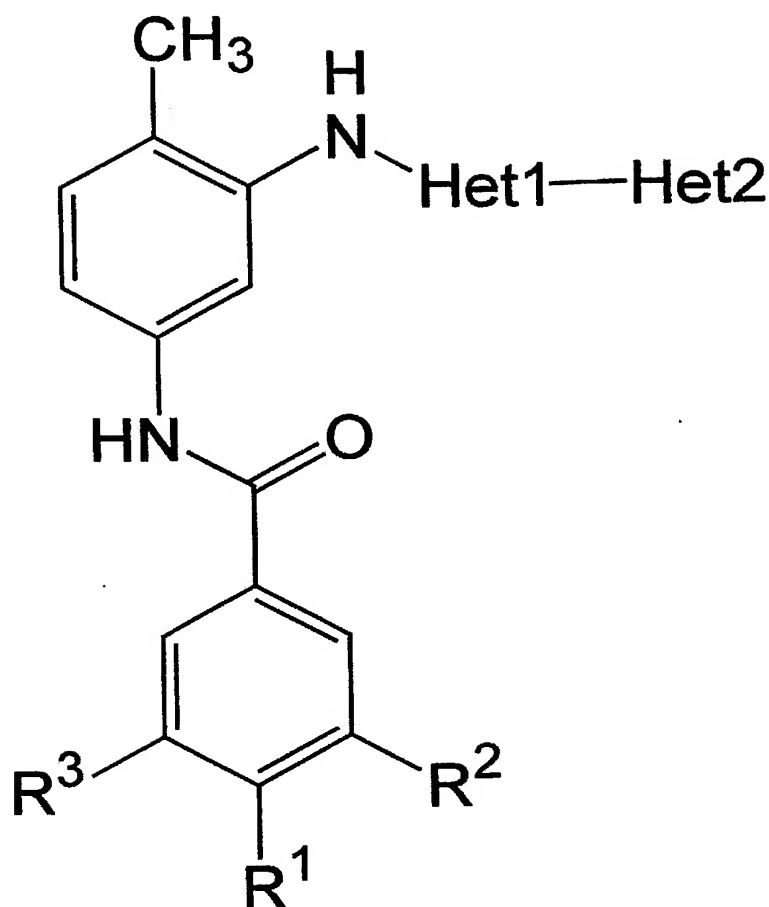
本発明者らは、種々の化合物について鋭意検討したところ、ある新規なアミド誘導体及びその医薬上許容される塩（以下、「本発明化合物」という）が上記目的を達成することを見出し、本発明を完成した。

【0008】

本発明として、次の一般式 [1] で表される化合物であって、次の (A)、(B) 又は (C) の場合のいずれかであるアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を挙げることができる。

【0009】

【化5】



(A)

R^1 は、次の(1)～(3)の基のいずれかを表す。

(1) $-\text{CH}_2-\text{R}^{11}$ [R^{11} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{111}$ (R^{111} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1～2個の同一又は異なる、アルキル、アルコシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

(2) $-\text{O}-\text{R}^{12}$ [R^{12} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1～3個の同一又は異なる、オキソ、 $-\text{CH}_2-\text{R}^{121}$ (R^{121} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

(3) $-\text{CH}=\text{R}^{13}$ [R^{13} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基

は、1～3個の同一又は異なる、オキシ、 $-CH_2-R^{131}$ (R^{131} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキシ-1,3-ジオキソール-4-イル)メチル、アルキル、アルコシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。】。

【0010】

R^2 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

【0011】

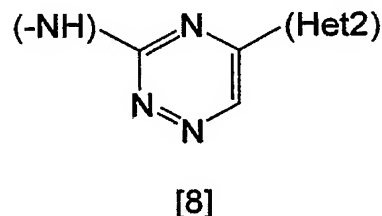
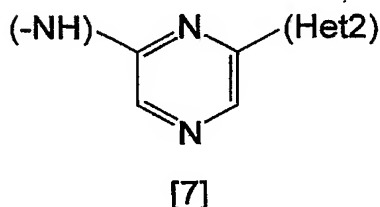
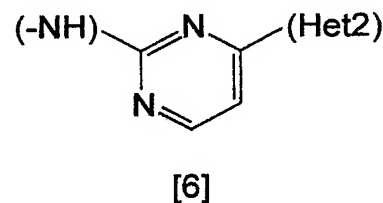
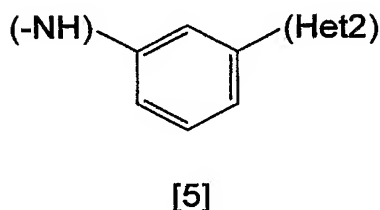
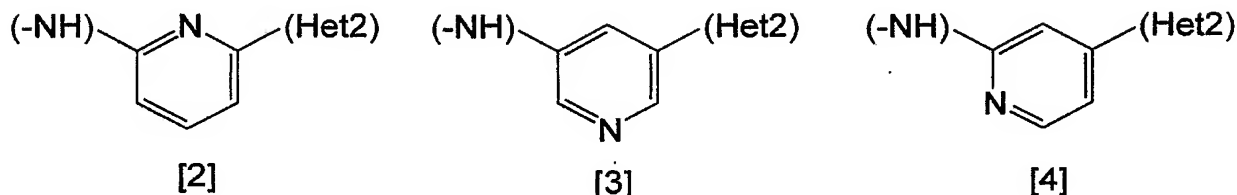
R^3 は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

【0012】

Het1は、次の化学式[2]～[8]のいずれかの基を表す。

【0013】

【化6】



Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1,2-ジヒドロピリダジニルを表す(かかるHet2は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。)。

【0014】

但し、 R^{11} が、アルコキシで置換された、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル又はモルホリニルであり、Het1が、式[6]の基であり、Het2が、ピラジニル又はアルキルで置換されていてもよいピリジルである化合物を除く。

(B)

R^1 は、 $-CH_2-R^{14}$ (R^{14} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、アルコシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カル

バモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。)を表す。

【0015】

R^2 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

【0016】

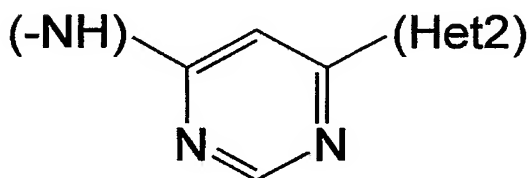
R^3 は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

【0017】

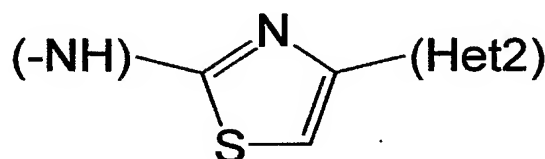
Het1は、次の化学式[9]～[10]のいずれかの基を表す。

【0018】

【化7】



[9]



[10]

Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1,2-ジヒドロピリダジニルを表す(かかるHet2は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。))。

(C)

R^1 は、次の(1)～(3)の基のいずれかを表す。

(1) $-CH_2-R^{11}$ [R^{11} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、オキソ、 $-CH_2-R^{111}$ (R^{111} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ及び(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチルからなる群から選択される一つの基で置換されており、さらに、1～2個の同一又は異なる、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

(2) $-O-R^{12}$ [R^{12} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1～3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{121}$ (R^{121} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。]、

(3) $-CH=R^{13}$ [R^{13} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す。かかる含窒素飽和ヘテロ環基は、1～3個の同一又は異なる、オキソ、 $-CH_2-R^{131}$ (R^{131} は含窒素飽和ヘテロ環基を表す)、含窒素飽和ヘテロ環基、アミノアルキル、モノアルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、アルコキシ、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル、アルキル、アルコキシカルボニル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルバモイル、モ

ノアルキルカルバモイル又はジアルキルカルバモイルで置換されていてもよい。】。

【0019】

R^2 は、アルキル、ハロゲン、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アシル、アミノ、モノアルキルアミノ、ジアルキルアミノ、ニトロ、カルバモイル、モノアルキルカルバモイル、ジアルキルカルバモイル又はシアノを表す。

【0020】

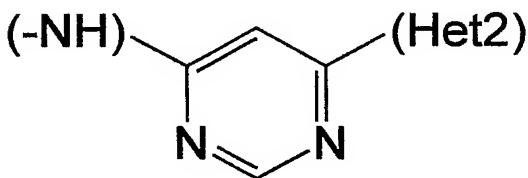
R^3 は、水素、ハロゲン又はアルコキシを表す。

【0021】

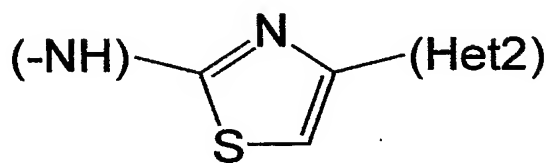
Het1は、次の化学式[9]～[10]のいずれかの基を表す。

【0022】

【化8】



[9]



[10]

Het2は、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル又は1, 2-ジヒドロピリダジニルを表す（かかるHet2は、1～3個の同一又は異なる、アルキル、ハロゲン又はアミノで置換されていてもよい。）。

【0023】

上記の一般式[1]で表される化合物の中で好ましい化合物は、次の(1)～(10)のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩である。

(1) 4- (1-メチルピペリジン-4-イルデンメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(2) 4- (1-メチルピペリジン-4-イルオキシ) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(3) 4- (1-メチルピペラジン-4-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [6- (3-ピリジル) ピリミジン-4-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(4) 4- (1-メチルピペラジン-4-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [6- (5-ピリミジニル) ピリミジン-4-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(5) (-) -4- ((S) -3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(6) 4- [(S) -2- (1-ピロリジニルメチル) ピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(7) 4- [3- (ジメチルアミノメチル) アゼチジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(8) 4-[(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(9) 4-{4-[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド。

【0024】

また、本発明としては、次の(1)～(34)のアミド誘導体又はその医薬上許容される塩を挙げることができる。

(1) 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(2) 3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(3) 4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(4) 3,5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(5) 3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

(6) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(7) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-プロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

(8) 3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(9) 3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(10) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(11) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(12) 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

(13) 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベ

ンズアミド

(14) 4-[4-(2-フルオロエチル) ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(15) 4-[4-(2-ヒドロキシエチル) ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(16) 4-[(R)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(17) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル} ベンズアミド

(18) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル) ピリジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(19) 4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(20) 4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(21) 4-[(S)-3-(ジメチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(22) 4-(3-カルバモイル-4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(23) 4-[(S)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(24) 4-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(25) 4-[(S)-3-(N,N-ジエチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(26) 4-[(2R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-2-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(27) 4-[(S)-3-アミノピペリジノメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(28) 4-[(S)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジノメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(29) 4-[(3S, 4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(30) 4-[(3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジ

ニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(31) 4-[(S) -3-(メチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(32) 4-((S) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(33) 4-((R) -3, 4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

(34) 4-[(3R, 4R) -3-(ジメチルアミノ) -4-メトキシピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

また、本発明としては、本発明化合物を有効成分として含有する医薬組成物、例えば、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤を挙げることができる。より具体的には、例えば、慢性骨髄性白血病治療剤、急性リンパ性白血病治療剤、急性骨髄性白血病治療剤としての医薬組成物を挙げることができる。

【0025】

本発明化合物は、BCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性を有し、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患に対する治療薬又は予防薬として有用である(例えば、非特許文献9参照。)

【0026】

以下に本発明を詳述する。

【0027】

「含窒素飽和ヘテロ環基」としては、環構成原子として、窒素原子を少なくとも1個有する飽和環基であり、さらに、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1個~3個含んでもよい、4~8員飽和環基が挙げられる。環構成原子として窒素原子又は硫黄原子を有している場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、アゼチジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピニルが挙げられる。但し、R¹³の「含窒素飽和ヘテロ環基」は、R¹³と二重結合を介して結合する環構成原子及びその両隣の環構成原子が炭素原子のものに限られ、例えば、-CH=R¹³がピペリジン-4-イリデンメチルを挙げることができる。

【0028】

「アルキル」としては、直鎖状又は分枝鎖状の炭素数1~10個のもの、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、イソヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシルが挙げられる。特に、直鎖状の炭素数1~3のものが好ましい。

【0029】

「ジアルキルアミノアルキル」、「アルコキシ」、「アルコキシカルボニル」、「ハロアルキル」、「ヒドロキシアルキル」、「モノアルキルアミノ」、「ジアルキルアミノ」、「モノアルキルカルバモイル」、「ジアルキルカルバモイル」、「アルコキシアルキル」及び「ヒドロキシアルキル」のアルキル部分としては、上記のアルキルが挙げられる。

【0030】

「ハロゲン」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

【0031】

「ハロアルキル」には、モノハロアルキル、ジハロアルキル、トリハロアルキルを含み、「ハロアルキル」のハロゲン部分としては、上記のハロゲンが挙げられる。「ハロアルキル」としては、例えば、フルオロメチル、2-フルオロエチル、ジフルオロメチル、ト

リフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチルが挙げられる。

【0032】

「アシル」としては、炭素数1～11のもの、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

【0033】

「ピリジル」としては、例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジルが挙げられる。

【0034】

「ピリミジニル」としては、例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニルが挙げられる。

【0035】

「ピラジニル」としては、例えば、2-ピラジニルが挙げられる。

【0036】

「ピリダジニル」としては、例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニルが挙げられる。

【0037】

「1, 2-ジヒドロピリダジニル」としては、例えば、1, 2-ジヒドロピリダジン-3-イル、1, 2-ジヒドロピリダジン-4-イルが挙げられる。

【0038】

「飽和環状アミノ基」としては、環構成原子として、窒素原子を少なくとも1個有する飽和環状アミノ基であり、さらに、窒素原子、酸素原子又は硫黄原子を、同一又は異なって、1個～3個含んでもよい、4～8員飽和環基が挙げられる。環構成原子として窒素原子又は硫黄原子を有している場合、かかる窒素原子、硫黄原子はオキシドを形成してもよい。例えば、1-ピロリジニル、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-アゼチジニル、4-モルホリニル、4-チオモルホリニル、ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン-1-イルが挙げられる。

【発明を実施するための最良の形態】

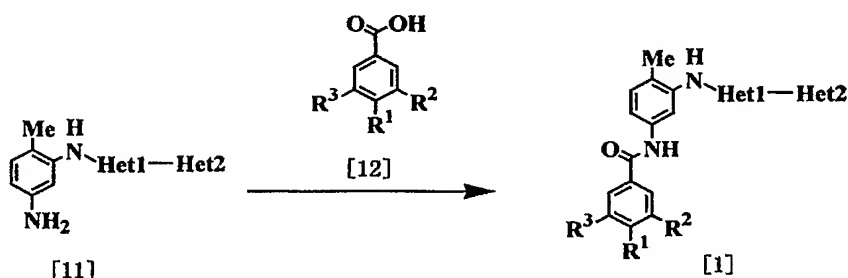
【0039】

本発明化合物は、公知化合物又は容易に調製可能な中間体から、例えば下記の方法に従って製造することができる。本発明化合物の製造において、原料が反応に影響を及ぼす置換基を有する場合には、原料をあらかじめ公知の方法により適当な保護基で保護した後に反応を行うのが一般的である。保護基は、反応後に、公知の方法により脱離することができる。

製法1

【0040】

【化9】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Het1及びHet2は、前記と同義である。]

本反応は、化合物[11]と化合物[12]との縮合反応であって、それ故、縮合反応

としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。化合物 [12] で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体と、化合物 [11] で表されるアミンを反応させることにより、化合物 [1] を製造することができる。化合物 [12] の反応性誘導体としては、例えば、酸ハライド（例えば、酸クロリド、酸ブロミド）、混合酸無水物、イミダゾリド、活性アミド等、アミド縮合形成反応に通常用いられるものを挙げることができる。カルボン酸 [12] を用いる場合は、縮合剤（例えば、1, 1'-オキサリルジイミダゾール、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド、ジシクロヘキシルカルボジイミド、シアノホスホン酸ジエチル、ジフェニルホスホリルアジド、よう化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウム、ヘキサフルオロホスフェート、ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリス（ジメチルアミノ）ホスホニウム、ヘキサフルオロホスフェート）が使用され、塩基（例えば、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、N, N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-(ジメチルアミノ)ピリジン、1, 8-ジアザビシクロ [5. 4. 0]ウンデセ-7-エンの有機塩基）の存在又は非存在下に、-20~100℃で反応を行う。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。この際、添加剤（1-ヒドロキシベンゾトリアゾール、N-ヒドロキシコハク酸イミド等）を加えることもできる。反応時間は、原料及び縮合剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。化合物 [12] 及び縮合剤の使用量は、化合物 [11] に対して1~3倍モル量が好ましい。化合物 [12] の反応性誘導体として、例えば酸ハライドを用いる場合は、ピリジン、4-メチルピリジンなどのピリジン系溶媒又は前記と同じ塩基と溶媒を使用し、-20~100℃で反応を行う。また、添加物として、例えば4-(ジメチルアミノ)ピリジンを加えることもできる。反応時間は、使用する酸ハライドの種類、反応温度によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。

製法1で用いる原料化合物 [11] の製法

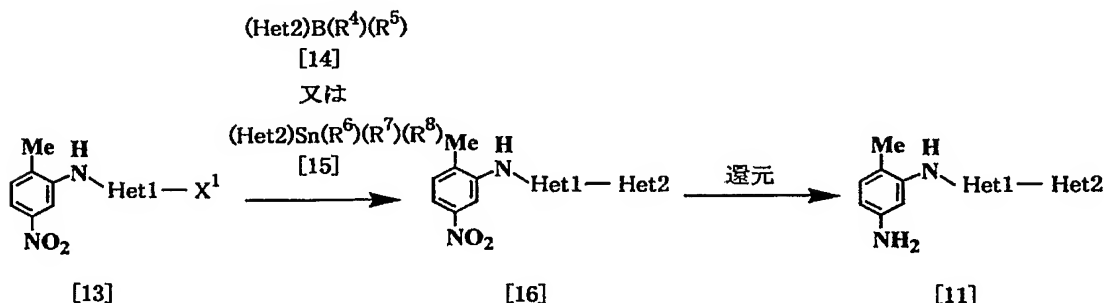
原料化合物である化合物 [11] であってHet1が化学式 [6] の基である場合は、例えば上述の特許文献1に記載の方法と同様の方法により製造することができる。

【0041】

原料化合物である化合物 [11] であってHet1が化学式 [4]、[5]、[7] 及び [9] の基である場合は、次の方法に従って製造することができる。

【0042】

【化10】



〔式中、Het1及びHet2は、前記と同義である。R⁴及びR⁵は、同一又は異なって、アルキル又はヒドロキシを表し、R⁶、R⁷及びR⁸はアルキルを表し、X¹はハロゲンを

表す。]

工程 1

本反応は化合物 [13] と、有機ホウ素化合物 [14] 又は有機スズ化合物 [15] を用いたクロスカップリング反応であり、公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、20～200℃で行う。一般的にパラジウム触媒として、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウムなどが使用され、反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機アミン類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。化合物 [14] を用いる場合、塩基（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム）の添加が必須である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～48時間が適当である。

工程 2

本反応は、化合物 [16] の芳香族ニトロ基のアミノ基への還元反応であり、それ故、還元反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は、酸性条件下で亜鉛やスズを用いて処理する方法がある。また接触還元法としては、例えば白金、ラネーニッケル、白金-炭素（Pt-C）、パラジウム-炭素（Pd-C）、ルテニウム錯体などを触媒として水素化することができる。その他、亜ジチオン酸ナトリウムなどの硫化物を用いる方法や、金属触媒下、ギ酸アンモニウム、ヒドラジンなどで還元する方法もある。

【0043】

原料化合物である化合物 [13] は、例えば、J.P.Wolfeらのパラジウム触媒を用いた方法（非特許文献10、11参照）を用い、Het1が化学式[4]の基の場合は、例えば、2, 4-ジクロロピリジン（例えば、非特許文献12に記載の方法に準じて製造することができる。）と2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。Het1が化学式[5]の基の場合は、例えば、1-ブロモ-3-ヨードベンゼンと2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。Het1が化学式[7]の基の場合は、例えば、2, 6-ジクロロピラジンと2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。Het1が化学式[9]の基の場合は、例えば、4, 6-ジクロロピリミジンと2-メチル-5-ニトロアニリンを反応させることによって製造することができる。反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応は塩基の存在下、70～100℃で行われる。パラジウム触媒としては、例えばトリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム、酢酸パラジウム、トリ（*o*-トリルホスフィン）パラジウムなどが挙げられる。通常、使用するパラジウムの量は、ハロゲン化アリールに対し0.5～4モル%が適当である。パラジウム触媒の配位子としては、例えば、1, 3-ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、（±）-2, 2'-ビス（ジフェニルホスフィノ）-1, 1'-ビナフチル〔（±）-BINAP〕などが使用できる。また、使用される塩基は、例えば、ナトリウム *t*-ブトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、炭酸セシウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなどを挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～36時間が適当である。

【0044】

また化合物 [13] は、Het1が化学式[4]の基の場合は、例えば、2, 4-ジクロロピリジン、化学式[9]の基の場合は、例えば、4, 6-ジクロロピリミジンを用い

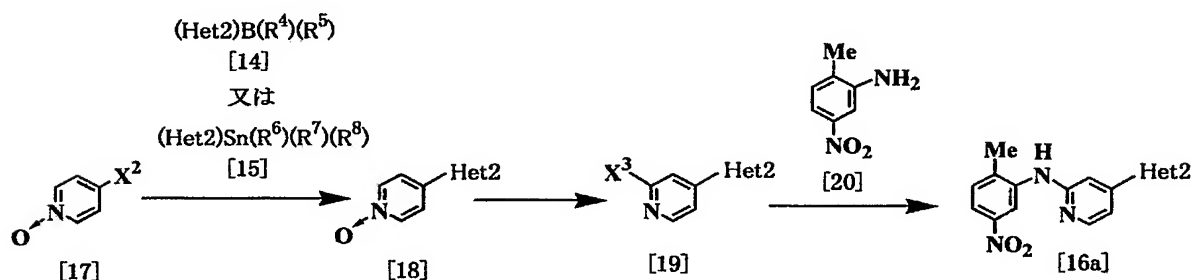
、2-メチル-5-ニトロアニリンと適当な溶媒中または無溶媒で、塩基の存在または非存在下、20～200℃で反応させることによって製造することができる。使用される塩基は、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチレングリコール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間が適当である。

【0045】

また、原料化合物である化合物[16a] (Het1が化学式[4]の基である化合物[16])は、例えば、次の方法に従っても製造することができる。

【0046】

【化11】



[式中、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸及びHet2は、前記と同義である。X²及びX³はハロゲンを表す。]

工程1

本反応は化合物[17]と有機ホウ素化合物[14]又は有機スズ化合物[15]を用いたクロスカップリング反応であり、前述の方法にしたがって行うことができる。

工程2

化合物[18]をハロゲン化することにより化合物[19]を製造する。それ故、ハロゲン化反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は通常、オキシ塩化りん、オキシ臭化りん、五塩化りん、五臭化りんなどを用い、必要に応じ適当な溶媒中で行われる。反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は通常、室温～130℃で行われ、反応時間は通常20分～24時間が適当である。

工程3

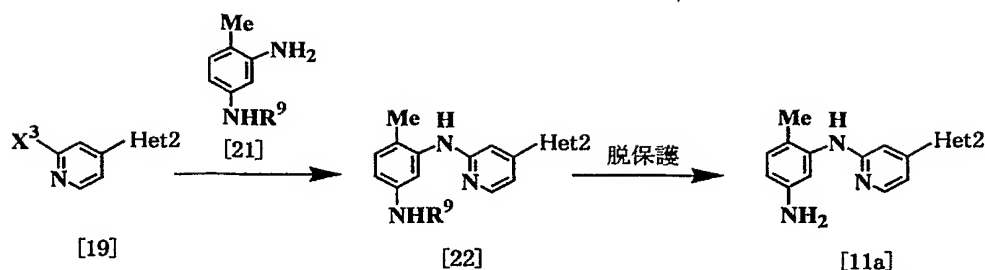
化合物[19]と化合物[20]を前述のパラジウム触媒を用いた方法(例えば、非特許文献10、11参照)を用い反応させて、化合物[16a]を製造することができる。

【0047】

また、化合物[11a] (Het1が化学式[4]の基である化合物[11])は、化合物[19]と化合物[21]を前述のパラジウム触媒を用いた方法(例えば、非特許文献10、11参照)を用い反応させて化合物[22]とし、化合物[22]を脱保護することによって製造することができる。

【0048】

【化12】



〔式中、Het 2 及び X^3 は前記と同義である。 R^9 は保護基を表す。〕

工程 1

原料化合物〔21〕は、2, 4-ジアミノトルエンを公知の方法により適当な保護基で保護し製造できる。保護基としては、例えば、ベンゾイル、アセチル、ホルミルなどのアシル誘導体やベンジルオキシカルボニル、*t*-ブトキシカルボニル、2, 2, 2-トリクロロエトキシカルボニルなどのウレタン型誘導体などが挙げられる。化合物〔19〕と化合物〔21〕を前述のパラジウム触媒を用い反応させて化合物〔22〕を製造することができる。

工程 2

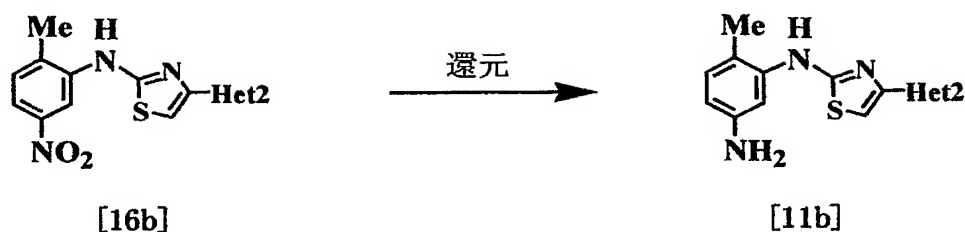
化合物〔22〕の脱保護反応としては、例えば、アシル型の保護基の場合は、酸またはアルカリによる加水分解、アンモニア水、ヒドラジンなどにより除去できる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は0~100℃で行われ、反応時間は通常、数分~24時間である。また、保護基がウレタン型誘導体の場合には、使用する保護基の種類により異なるが、パラジウム触媒などによる加水素分解、塩酸、トリフルオロ酢酸、よう化トリメチルシリル、三ふっ化ホウ素などにより脱保護することができる。

【0049】

原料化合物である化合物〔11〕であってHet 1が化学式〔10〕の基である化合物〔11b〕の場合は、例えば非特許文献13に記載の方法と同様の方法により〔16b〕を製造し、後述する芳香族ニトロ基のアミノ基への還元反応に付し製造することができる。

【0050】

【化 1 3】



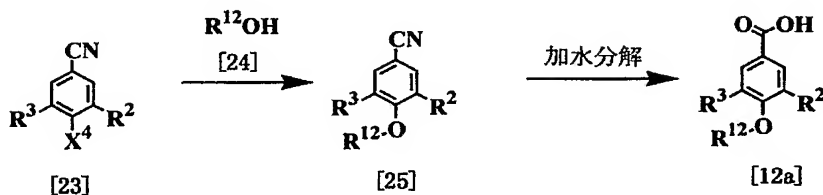
[式中、Het 2 は前記と同義である。]

製法 1 で用いる原料化合物 [1 2] の製法

原料化合物 [1 2] が化合物 [1 2 a] の場合は、例えば次の方法に従って製造することができる。

【0 0 5 1】

【化 1 4】



[式中、R²、R³ 及び R¹² は前記と同義である。R¹²OH は二級アルコールを表わす。X⁴ はハロゲンを表す。]

工程 1

ハロゲン化アリール [2 3] とアルコール [2 4] とのエーテル結合形成反応によって化合物 [2 5] を製造することができる。本反応は、化合物 [2 3] とアルコール類の求核置換反応であり、公知の方法によって行われる。本反応は、適当な溶媒中、塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、通常使用される任意の塩基性物質（例えば、ピリジン、トリエチルアミン）、アルカリ金属のアルコキシド（例えば、カリウム *tert*-ブトキシド）、金属水素化物（例えば、水素化ナトリウム）、無機塩基（例えば、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム）を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に参与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常、-78 ~ 200 °C で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、30 分 ~ 24 時間が適当である。またこの種の置換反応では銅粉、ハロゲン化銅 (I) あるいは銅アルコキシドが触媒となる。別法として A. Aranyos らあるいは、G. Mann らのパラジウム触媒を用いた方法（例えば、非特許文献 1 4、1 5 参照。）を用い、ハロゲン化アリール [2 3] とア

ルコール〔24〕から化合物〔25〕を製造することができる。

工程 2

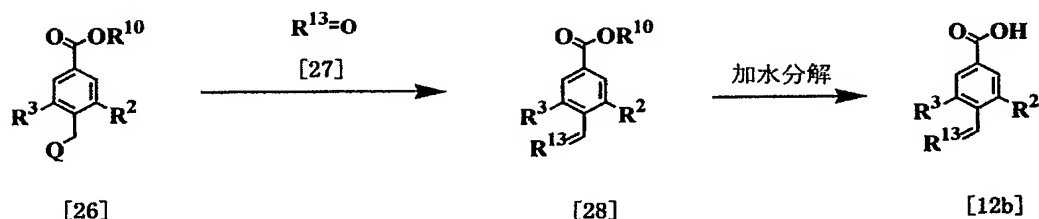
化合物〔25〕を加水分解することにより化合物〔12a〕を製造することができる。反応は通常、酸または塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、酢酸、ギ酸のような有機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノール、エチレングリコールなどのアルコール類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は0~200℃で行われ、反応時間は通常、30分~24時間が適当である。

【0052】

原料化合物 [1 2] が化合物 [1 2 b] の場合は、例えば次の方法に従って製造することができる。

【0053】

【化 1 5】



〔式中、 R^2 、 R^3 及び R^{13} は前記と同義である。 R^{10} はアルキルを表し、 Q はトリアリールホスホニウム又はジアルコキシホスホリルを表す。〕

工程 1

本反応は、有機リン化合物〔26〕と化合物〔27〕とのWittig反応又はHorner-Emmons 反応であって、それ故、Wittig反応又はHorner-Emmons 反応としてそれ自体知られた公知の方法によって行われる。反応は、適当な溶媒中、塩基の存在下、 $-78 \sim 150^{\circ}\text{C}$ で行われる。使用される塩基は、例えば、*n*-ブチルリチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムエトキシド、カリウム *t*-ブトキシド、リチウム ジイソプロピルアミドなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、*n*-ヘキサン、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、原料及び縮合剤の種類、反応温度等によって異なるが、通常、30分～24時間が適当である。

【 0 0 5 4 】

原料化合物である化合物〔26〕はアルキル（トリアリール）ホスホニウム ハライド塩、又はアルキル（ジアルコキシ）ホスホリルであり、各々例えば非特許文献16、17に記載の方法に準じて、製造することができる。

工程 2

化合物〔28〕を加水分解することにより化合物〔12b〕を製造することができる。反応は通常、酸または塩基存在下、適当な溶媒中で行われる。加水分解に使用される酸としては塩酸、硫酸のような無機酸、塩基としては水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどの無機塩基を挙げることができる。反応溶媒としては例えば、メタノール、エタノールな

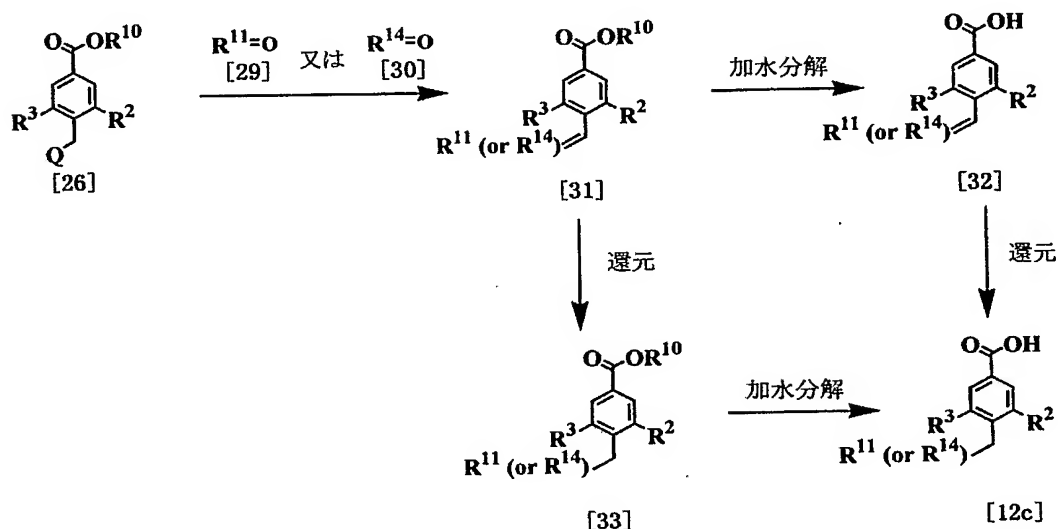
どのアルコール類、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は0～100℃で行われ、反応時間は通常、30分～24時間である。

【0055】

原料化合物[12]が化合物[12c]の場合は、例えば次の方法に従って製造することができる。

【0056】

【化16】



〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{14} 及び Q は、前記と同義である。〕

工程 1

本反応は、有機リン化合物[26]と化合物[29]又は化合物[30]とのWittig反応又はHorner-Emmons反応であって、前述の化合物[26]から[28]の一般合成法に準じて、製造することができる。

工程 2

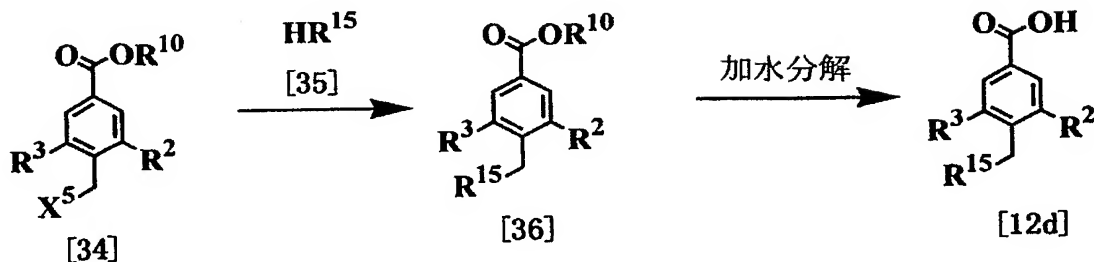
化合物[31]を加水分解することにより化合物[32]を製造し、化合物[32]を還元することにより、化合物[12c]を製造することができる。又は、化合物[31]を還元することにより化合物[33]を製造し、化合物[33]を加水分解することにより、化合物[12c]を製造することができる。かかる加水分解反応は、前述の化合物[28]から[12b]の一般合成法に準じて、製造することができる。また、かかる還元反応は、公知の方法によって行うことができる。

【0057】

また、 R^{11} 又は R^{14} が飽和環状アミノ基の場合は、例えば次の方法によっても製造することができる。

【0058】

【化 17】



[式中、 R^2 、 R^3 及び R^{10} は前記と同義である。 R^{15} は飽和環状アミノ基を表す。 HR^{15} は飽和環状アミンを表す。 X^5 はCl、Br、I、OTs、OMs等の脱離基を表す。]

工程 1

化合物 [34] (例えば、非特許文献 18 に記載の方法に準じて製造することができる。)と飽和環状アミン [35] の縮合反応により、化合物 [36] を製造することができる(式中、脱離基 X^5 は、ハロゲン、トシラート、メシラート等の脱離基を表す。)。本反応は、化合物 [34] とアミン類の求核置換反応であり、公知の方法によって行われる。本反応は、適当な溶媒中、過剰のアミンを用いるか、又は塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテルなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常、0~100℃で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、30分~24時間が適当である。

工程 2

化合物 [36] を加水分解することにより化合物 [12d] を製造することができる。

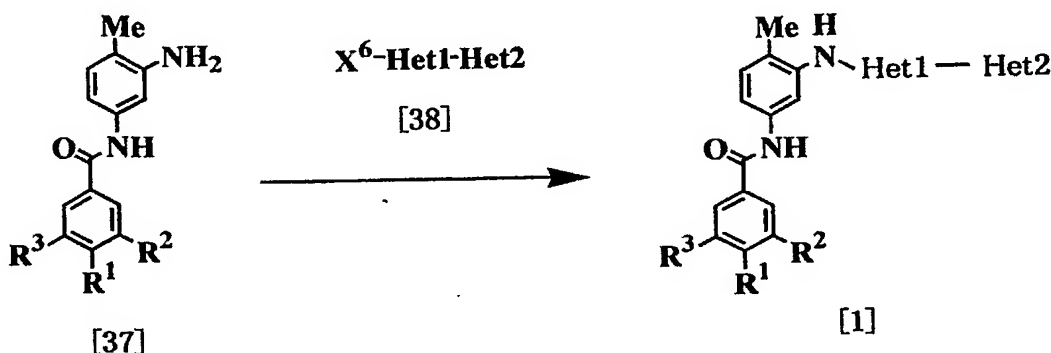
【0059】

本反応はエステルの加水分解反応であり、前述の化合物 [28] から [12b] の一般合成法に準じて、製造することができる。

製法 2

【0060】

【化 18】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Het 1 及び Het 2 は前記と同義である。 X^6 は Cl、Br、I、 SR^{16} を表し、 R^{16} はアルキルを表す。〕

化合物〔37〕と化合物〔38〕を反応させることによって、化合物〔1〕を製造することができる。反応は、無溶媒または適当な溶媒中、塩基の存在または非存在下、20～200℃で行われる。使用される塩基は、例えば、ピリジン、トリエチルアミン、N，N－ジイソプロピル－N－エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化カリウムなどを挙げることができる。使用される溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジブチルエーテル、1，4－ジオキサンなどのエーテル類、N，N－ジメチルホルムアミド、N，N－ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、エチレングリコール、2－メトキシエタノールなどのアルコール類、クロロホルム、ジクロロメタンなどのハロゲン化炭化水素類、ジメチルスルホキシド、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～24時間が適当である。

【0061】

また化合物〔1〕は、化合物〔37〕と化合物〔38〕を製法1記載のパラジウム触媒を用いた方法（例えば、非特許文献10、11参照）を用い、製造することもできる。

【0062】

原料化合物である化合物〔37〕は、例えば、2，4－ジアミノトルエンと化合物〔12〕で表されるカルボン酸又はその反応性誘導体を製法1記載の方法に準じて縮合することにより製造することができる。

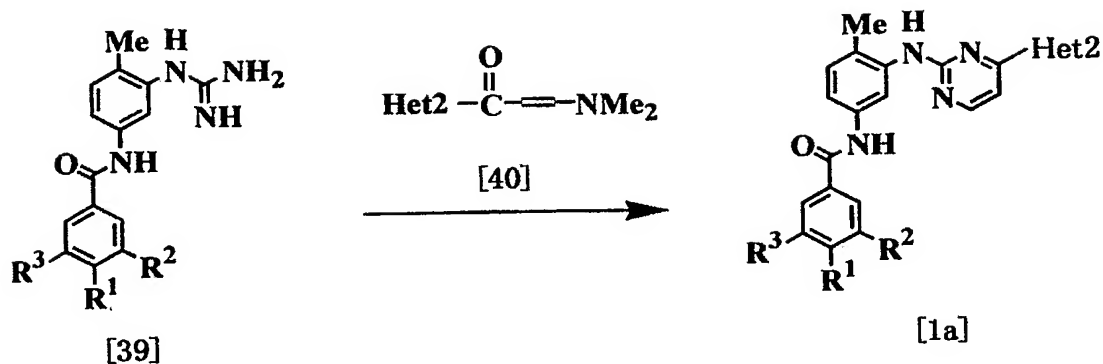
【0063】

原料化合物である化合物〔38〕は、Het 1 が化学式〔2〕の基の場合は、例えば、2，6－ジブロモピリジンを用いて、Het 1 が化学式〔3〕の基の場合は、例えば、3，5－ジブロモピリジンを用いて、Het 1 が化学式〔4〕の基の場合は、例えば、2，4－ジブロモピリジンを用いて、Het 1 が化学式〔5〕の基の場合は、例えば、1，3－ジブロモベンゼンを用いて、Het 1 が化学式〔6〕の基の場合は、例えば、2，4－ジクロロピリミジンを用いて、Het 1 が化学式〔7〕の基の場合は、例えば、2，6－ジクロロピラジンを用いて、後述の製法4により製造することができる。また、Het 1 が化学式〔4〕の基の場合は、前述の製法1に記載の方法により製造することもできる。

製法3

【0064】

【化 19】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Het 2 は前記と同義である。]

化合物 [39] 又は該化合物の酸付加塩と、化合物 [40] を反応させることにより、化合物 [1a] (Het 1 が式 [6] の基である化合物 [1]) を製造することができる。反応は適当な溶媒中、 $20 \sim 200^\circ\text{C}$ で行われる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えばメタノール、エタノール、2-プロパノール、2-メトキシエタノールなどのアルコール類を挙げることができる。化合物 [40] の使用量は、化合物 [39] に対して $1 \sim 2$ 倍モル量、好適には、 $1 \sim 1.2$ 倍モル量であり、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、 $30 \text{分} \sim 30 \text{時間}$ が適当である。化合物 [39] の酸付加塩を用いる場合は、適当な塩基 (例えば炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム) を添加し、反応を行うことができる。

【0065】

原料化合物である化合物 [39] は、化合物 [37] を文献記載の方法 (例えば、非特許文献 19 参照) によりシアナミドと反応させることにより、遊離または酸付加塩の形態で製造することができる。

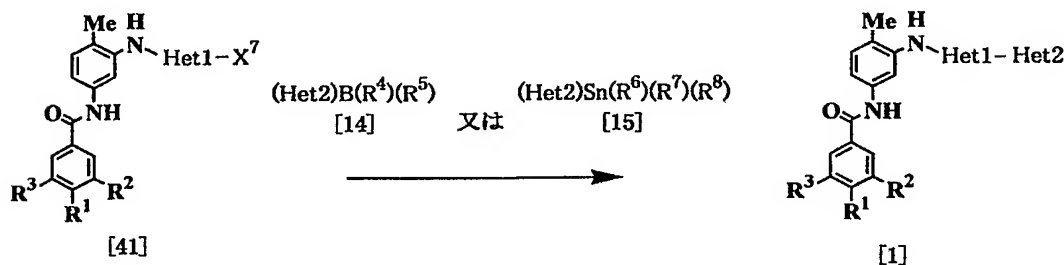
【0066】

原料化合物である化合物 [40] は、例えば、特許文献 1 に記載の方法に準じて製造することができる。

製法 4

【0067】

【化 20】



[式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、Het 1 及び Het 2 は前記と同義である。 X^7 はハロゲンを表す。]

本反応は化合物 [41] と、有機ホウ素化合物 [14] 又は有機スズ化合物 [15] を用いたクロスカップリング反応であり、公知の方法によって行うことができる。本反応は、例えばパラジウム触媒存在下、適当な溶媒中、20～200℃で行う。一般的にパラジウム触媒として、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリ-*o*-トリルホスフィン）パラジウムなどが使用され、反応溶媒は、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジメトキシエタンなどのエーテル類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのアミド類、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの炭化水素類、ピリジン、トリエチルアミンなどの有機アミン類、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。化合物 [14] を用いる場合、塩基（例えば水酸化ナトリウム、炭酸カリウム、りん酸三カリウム）の添加が必須である。反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常、1～48時間が適当である。

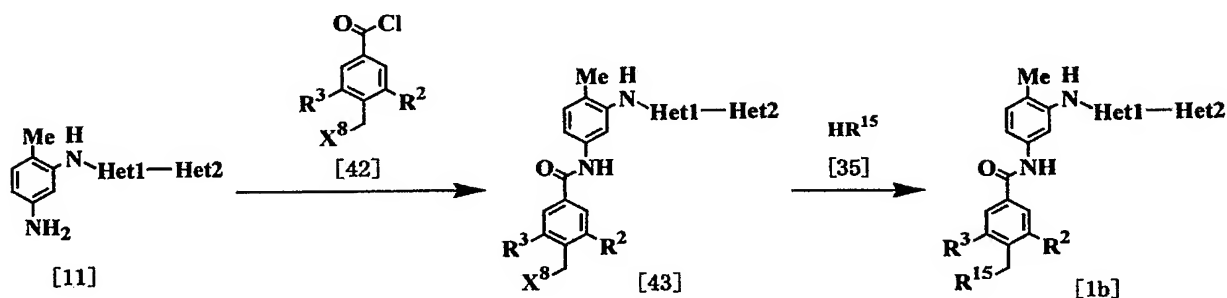
【0068】

原料化合物である化合物 [41] は、Het1が化学式 [4] の基の場合は、例えば、化合物 [37] と4-ヒドロキシ-2-（メチルチオ）ピリジンと反応させ、Het1が化学式 [6] の基の場合は、例えば、化合物 [37] と4-ヒドロキシ-2-（メチルチオ）ピリミジンと反応させた後、オキシ塩化りんで処理（例えば、非特許文献20参照。）するか、又は、Het1が化学式 [6] の基の場合は、例えば、化合物 [37] と2, 4-ジクロロピリミジンを用いて文献（例えば、非特許文献21参照。）記載の方法によっても製造することができる。

製法5

【0069】

【化21】



〔式中、 R^2 、 R^3 、 R^{15} 、Het1及びHet2は前記と同義である。 X^8 は、ハロゲンを表す。〕

工程1

本反応は、化合物 [11] と酸クロリド [42] との縮合反応であり、製法1記載の方法によって行われる。

工程2

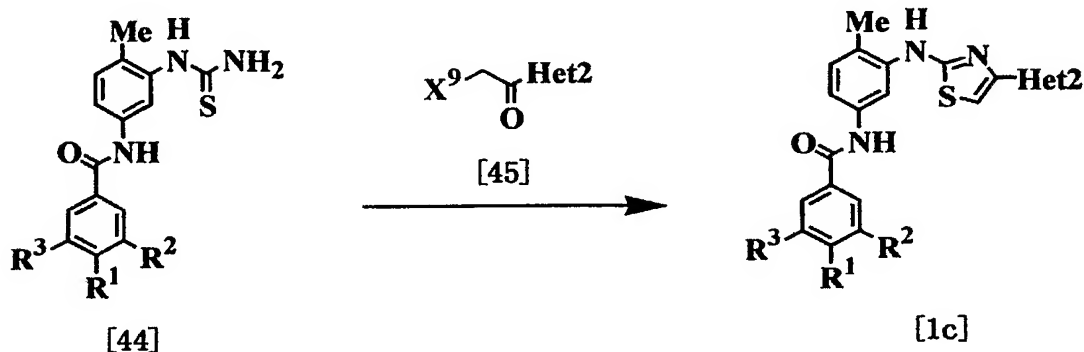
化合物 [43] とアミン [35] の縮合反応により、化合物 [1b] (R^1 が $-CH_2-$ R^{15} である化合物 [1]) を製造することができる。本反応は、酸クロリドとアミン類の縮合反応であり、公知の方法によって行われる。本反応は、適当な溶媒中、過剰のアミンを用いるか、又は塩基の存在下で行われる。使用される好適な塩基としては、ピリジン、トリエチルアミン、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を挙げることができる。使用される溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、1, 3-ジオキサンなどのエーテル類、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミドなどのア

ミド類、アセトニトリル、プロピオニトリルなどのニトリル類、ベンゼン、トルエンなどの炭化水素類、メタノール、エタノールなどのアルコール類、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。反応温度は、通常 0～100℃で行われ、反応時間は、使用する原料の種類、反応温度によって異なるが、通常 30分～24時間が適当である。

製法 6

【0070】

【化22】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、Het2 は前記と同義である。 X^9 はハロゲンを表す。〕

化合物 [44] と化合物 [45] 又は該化合物の酸付加塩の環化反応により、化合物 [1c] (Het1 が式 [10] の基である化合物 [1]) を製造することができる。本反応は、2-アミノチアゾール誘導体の合成法として公知の方法 (例えば、非特許文献 13 参照。) によって行うことができる。

【0071】

本発明にかかるアミド誘導体は遊離の塩基のまま医薬として用いることができるが、公知の方法により医薬上許容される塩の形にして用いることもできる。このような塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、燐酸などの鉱酸の塩、酢酸、クエン酸、酒石酸、マレイン酸、コハク酸、フマル酸、p-トルエンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、メタンスルホン酸などの有機酸の塩などを挙げることができる。

【0072】

例えば、本発明にかかるアミド誘導体の塩酸塩は、本発明にかかるアミド誘導体を塩化水素のアルコール溶液、酢酸エチル溶液又はエーテル溶液に溶解することにより得ることができる。

【0073】

本発明化合物は、後記の試験例に示すように、特許文献 1 に具体的に開示されているピリミジン誘導体に比して、BCR-ABL チロシンキナーゼの阻害活性が高い。このことから、本発明化合物は、BCR-ABL チロシンキナーゼが関与する疾患、例えば、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病、等の予防又は治療剤として有用である。

【0074】

本発明化合物を医薬として投与する場合、本発明化合物は、そのまま又は医薬上許容され得る無毒性かつ不活性の担体中に、例えば 0.1～99.5%、好ましくは 0.5～90% を含有する医薬組成物として、人を含む哺乳動物に投与することができる。

【0075】

担体としては、固形、半固形又は液状の希釈剤、充填剤及びその他の処方用の助剤一種以上が用いられる。医薬組成物は、投与単位形態で投与することが望ましい。本発明にかかる医薬組成物は、静脈内投与、経口投与、組織内投与、局所投与 (経皮投与など) 又は

経直腸的に投与することができる。これらの投与方法に適した剤型で投与されるのはもちろんである。経口投与が特に好ましい。

【0076】

BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤又は慢性骨髄性白血病治療剤としての用量は、病気の性質と程度、年齢、体重などの患者の状態、投与経路などを考慮した上で設定することが望ましいが、通常は、成人に対して本発明化合物の有効成分量として、1日あたり、0.1~1000mg/ヒトの範囲、好ましくは1~500mg/ヒトの範囲が一般的である。

【0077】

場合によっては、これ以下で足りるし、また逆にこれ以上の用量を必要とすることもあ
る。また1日2~3回に分割して投与することもできる。

【実施例1】

【0078】

以下に参考例、実施例、試験例及び製剤例を掲げて本発明を更に詳しく説明するが、本発明はこれらのみに限定されるものではない。

参考例1

3-エチル-4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程1

3-ヨード-4-メチル安息香酸エチル

3-ヨード-4-メチル安息香酸40.61gをエタノール406mlに懸濁し、濃硫酸9.1mlを添加して24時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に氷水を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にて塩基性とした後、酢酸エチルで2回抽出した。抽出液を水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、粗生成物44.44gを茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.39(3H, t), 2.48(3H, s), 4.36(2H, q), 7.29(1H, d), 7.91(1H, dd), 8.46(1H, d)

工程2

4-(ブロモメチル)-3-ヨード安息香酸エチル

工程1で得られた3-ヨード-4-メチル安息香酸エチル44.4gを四塩化炭素550mlに溶解し、N-ブロモコハク酸イミド25.3g、過酸化ベンゾイル355mgを添加して、白熱灯(1500W)照射下、8時間加熱還流した。不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去し、粗生成物56.99gを赤紫色結晶として得た。

工程3

3-ヨード-4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)安息香酸エチル

工程2で得られた4-(ブロモメチル)-3-ヨード安息香酸エチル57.0gを無水テトラヒドロフラン570mlに溶解し、炭酸カリウム22.8gを添加後、室温で攪拌しながらN-メチルピペラジーン12.1gのテトラヒドロフラン溶液70mlを20分かけて滴下した。室温で4時間攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物32.9gを黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.39(3H, t), 2.30(3H, s), 2.51(8H, br), 3.55(2H, s), 4.37(2H, q), 7.49(1H, d), 7.98(1H, dd), 8.48(1H, d)

工程4

4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)-3-(トリメチルシリルエチニル)安息香酸エチル

アルゴン雰囲気下、工程3で得られた3-ヨード-4-(4-メチルピペラジーン-1-イルメチル)安息香酸エチル3.77gへ、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド34mg、ヨウ化銅19mg、トリメチルシリルアセチレン1.65ml、トリエチルアミン38mlを順次添加し、80℃で2時間加熱攪拌した。放冷し、

不溶物を濾去、酢酸エチルで不溶物を洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。残留物に酢酸エチルを加え、5%アンモニア水、水、飽和食塩水で順次洗浄後、有機層を減圧下に留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 2.60 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.27(9H, s), 1.39(3H, t), 2.29(3H, s), 2.52(8H, br), 3.72(2H, s), 4.37(2H, q), 7.53(1H, d), 7.95(1H, dd), 8.12(1H, d)

工程 5

3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル

工程 4 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-(トリメチルシラニルエチニル)安息香酸エチル 2.60 g をメタノール 13 ml に溶解し、炭酸カリウム 3.0 g を添加して、室温で 1 分攪拌した。減圧下に溶媒を留去した後、酢酸エチルと水を加えて水層を分離した。有機層を水で 2 回、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をエタノール 26 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 260 mg を添加後、室温、4 atm で 15 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去して、粗生成物 1.83 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.24(6H, t), 2.33(3H, s), 2.53(8H, br), 2.75(2H, q), 3.54(2H, s), 3.72(2H, q), 7.39(1H, d), 7.81(1H, d), 7.87(1H, d)

工程 6

3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸

工程 5 で得られた 3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸エチル 1.83 g をエタノール 20 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を添加して、2 時間加熱還流した。氷水冷下、反応液に 1 N 塩酸 10 ml を加えて中和した。水を減圧留去後、残留物にトルエンを加えて水を共沸除去し、粗生成物 2.16 g を黄色結晶として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.18(3H, t), 2.28(3H, s), 2.51(8H, br), 2.73(2H, q), 3.51(2H, s), 7.39(1H, d), 7.72(1H, d), 7.77(1H, s)

工程 7

3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程 6 で得られた 3-エチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸 2.16 g を塩化チオニル 8.3 ml に溶解し、16 時間加熱攪拌した。放冷後、反応液にジエチルエーテルを加え、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、粗生成物を得た。

参考例 2

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩

工程 1

4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例 1 (工程 1) と同様の方法で、4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸を用いて製造した。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41(3H, t), 2.55(3H, d), 4.40(2H, q), 7.37(1H, d), 8.09(1H, d), 8.28(1H, s)

工程 2

4-(プロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例 1 (工程 2) と同様の方法で、工程 1 で得られた 4-メチル-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。

淡黄色油状物

工程 3

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例 1 (工程 3) と同様の方法で、工程 2 で得られた 4-(プロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。

黄褐色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41(3H, t), 2.30(3H, s), 2.50(8H, br), 3.71(2H, s), 4.41(2H, q), 7.92(1H, d), 8.18(1H, d), 8.29(1H, s)

工程 4

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸 二塩酸塩

参考例 1 (工程 6) と同様の方法で、工程 3 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。ただし、反応液は 1 N 塩酸の代わりに濃塩酸を加えて酸性 (pH 3) とした。

微褐色結晶 融点 233~238℃ (分解)

工程 5

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 1 (工程 7) と同様の方法で、工程 3 で得られた 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸 二塩酸塩を用いて製造した。ただし、反応は 24 時間加熱還流した。

無色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.02(3H, s), 3.81(8H, br), 4.70(2H, s), 7.91(2H, d), 8.32(1H, d), 8.44(1H, s)

参考例 3

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 2 (工程 2~5) と同様の方法で、工程 2 で 3-メトキシ-4-メチル安息香酸メチルを用いて製造した。

無色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2.90(3H, s), 3.57(8H, br), 3.83(3H, s), 4.43(2H, s), 7.42(1H, d), 7.55(2H, m)

参考例 4

3-クロロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 2 と同様の方法で、工程 1 で 3-クロロ-4-メチル安息香酸を用いて製造した。

無色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 3.07(3H, s), 3.84(8H, br), 4.71(2H, s), 7.79(1H, d), 8.06(1H, dd), 8.21(1H, s)

参考例 5

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩

参考例 2 と同様の方法で、工程 2 で N-エチルピペラジンを用いて製造した。

無色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1.33(3H, t), 3.34(2H, q), 3.29-4.10(8H, br), 4.75(2H, s), 7.92(1H, d), 8.31(1H, dd), 8.42(1H, d)

参考例 6

3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]
ベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程 1

3, 5-ジクロロ-4-メチル安息香酸メチル

参考例 1 (工程 1) と同様の方法で、3, 5-ジクロロ-4-メチル安息香酸 (特開平 6-192196 号) を用い、溶媒はメタノールを用いて製造した。ただし、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

淡黄色結晶 融点 49~50℃

工程 2

4-(プロモメチル)-3, 5-ジクロロ安息香酸メチル

参考例 1 (工程 2) と同様の方法で、工程 1 で得られた 3, 5-ジクロロ-4-メチル安息香酸メチルを用いて製造した。ただし、反応は 2 時間加熱還流した。

橙色結晶 融点 63~65℃

工程 3

3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]
安息香酸メチル

参考例 1 (工程 3) と同様の方法で、工程 2 で得られた 4-(プロモメチル)-3, 5-ジクロロ安息香酸メチル、及び (S)-(-)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジンを用いて製造した。ただし、反応は室温で 17 時間行った。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.63-2.05(2H, m), 2.18(6H, s), 2.51(1H, dd), 2.62-2.94(4H, m), 3.91(2H, s), 3.93(2H, q), 7.95(2H, s)

工程 4

3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]
安息香酸

参考例 1 (工程 6) と同様の方法で、工程 3 で得られた 3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]安息香酸メチルを用い、溶媒はメタノールを用いて製造した。ただし、残留物にメタノールを加え攪拌し、不溶物を濾去後、濾液の溶媒を減圧下に留去して目的物を得た。

淡橙色アモルファス

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 1.84(1H, m), 2.11(1H, m), 2.69(6H, s), 2.77(3H, t), 3.15(1H, dd), 3.64(1H, qn), 3.86(2H, s), 7.63(2H, s)

工程 5

3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]
ベンゾイルクロリド 塩酸塩

参考例 1 (工程 7) と同様の方法で、工程 4 で得られた 3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]安息香酸を用いて製造した。ただし、反応後処理は、塩化チオニルを減圧留去後、トルエンを加えて塩化チオニルを共沸除去する操作を 2 回繰り返した。

淡黄色結晶

融点 210~219℃ (分解)

参考例 7

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイ
ルクロリド 塩酸塩

工程 1

4-(ジメトキシホスホリルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

4-(プロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル (参考例 2 (工程 2))

6. 20 g を重りん酸トリメチル 12 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、4 時間加熱還流した。反応終了後、トルエンを加えて重りん酸トリメチルを共沸除去する操作を 3 回繰り返した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 4.96 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41(3H, t), 3.38(1H, s), 3.50(1H, s), 3.67(3H, s), 3.73(3H, s), 4.41(2H, q), 7.75(1H, dd), 8.18(1H, d), 8.34(1H, s)

工程 2

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

アルゴン雰囲気下、60%水素化ナトリウム 624 mg を n-ヘキサンで 2 回洗浄し、工程 1 で得られた 4-(ジメトキシホスホリルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル 4.96 g 及び、N-メチルピペリドン 1.60 ml を 1, 2-ジメトキシエタン 50 ml に溶解した溶液を添加後、徐々に 85℃ まで昇温し、次いで 1 時間加熱還流した。反応液を放冷後、氷水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 3.21 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41(3H, t), 2.29(3H, s), 2.29-2.55(8H, m), 4.41(2H, q), 6.45(1H, s), 7.32(1H, d), 8.14(1H, dd), 8.32(1H, d)

工程 3

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例 1 (工程 6) と同様の方法で、工程 2 で得られた 4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。

黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2.30-2.79(8H, m), 2.43(3H, s), 6.51(1H, s), 7.42(1H, d), 8.14(1H, d), 8.20(1H, s)

工程 4

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩

参考例 1 (工程 7) と同様の方法で、工程 3 で得られた 4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸を用いて製造した。ただし、反応後処理は、塩化チオニルを減圧留去後、トルエンを加えて塩化チオニルを共沸除去する操作を 3 回繰り返した。

緑褐色アモルファス

$^1\text{H-NMR}(\text{D}_2\text{O}) \delta$: 2.10-3.00(6H, m), 2.72(3H, s), 3.33(1H, d), 3.48(1H, d), 6.45(1H, s), 7.15(1H, d), 7.85(1H, d), 7.94(1H, s)

参考例 8

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程 1

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル (参考例 7 (工程 2)) 1.57 g をメタノール 32 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 78 mg を添加して、室温、1 atm で 24 時間水素添加した。触媒を濾去後、濾液の溶媒を減圧下に留去した。再びメタノール 32 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 78 mg を添加して、室温、1 atm で 4 時間水素添加した。さらにパラジウム炭素 78 mg を添加して、室温、1 atm で 24 時間水素添加した。パラジウム炭素 78 mg をさらに添加して、室温、1 atm で 19 時間水素添加した。触媒を濾去後、濾液の溶媒を減圧下に留去し、目的化合物 1.54 g を緑色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41(3H, t), 1.47-1.69(5H, m), 1.94(2H, t), 2.33(3H, s), 2.79(2H, d), 2.95(2H, d), 4.40(2H, q), 7.37(1H, d), 8.12(1H, dd), 8.31(1H, d)

工程 2

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例 1 (工程 6) と同様の方法で、工程 1 で得られた 4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。ただし、粗生成物は、メタノールを加えて攪拌、不溶物を濾去、濾液を減圧留去後、アセトニトリルを加えて結晶化した。

無色結晶 融点 247~250℃ (分解)

工程 3

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩

参考例 1 (工程 7) と同様の方法で、工程 2 で得られた 4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸を用いて製造した。ただし、反応後処理は、塩化チオニルを減圧留去後、トルエンを加えて塩化チオニルを共沸除去する操作を 2 回繰り返した。

淡緑色結晶 融点 157~164℃ (分解)

参考例 9

3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程 1

3-ヨード-4-メチル安息香酸 t-ブチル

3-ヨード-4-メチル安息香酸 26.20 g を t-ブチルアルコール 500 ml に懸濁し、ジ-t-ブチルジカルボナート 43.65 g を添加して室温で攪拌した。4-(ジメチルアミノ)ピリジン 1.22 g を添加し、室温で 10 分攪拌後、4 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、残渣に酢酸エチルを加え、さらに減圧留去した。残留物に酢酸エチル 10 ml 及び n-ヘキサン 30 ml を加え攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。残渣に n-ヘキサン 30 ml を加え、同様の操作を行った後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 22.01 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.58(9H, s), 2.47(3H, s), 7.27(1H, d), 7.85(1H, dd), 8.39(1H, d)

工程 2

3-ホルミル-4-メチル安息香酸 t-ブチル

アルゴン雰囲気下、工程 1 で得られた 3-ヨード-4-メチル安息香酸 t-ブチル 7.00 g を無水テトラヒドロフラン 200 ml に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却攪拌した。n-ブチルリチウム (1.6 M n-ヘキサン溶液) 15.5 ml を内温 -66℃ 以下で滴下した。5 分攪拌後、N, N-ジメチルホルムアミド 3.4 ml を 5 分間かけて滴下し、50 分攪拌した。水 100 ml をゆっくりと滴下し、室温まで昇温後、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 3.76 g を無色結晶として得た。

融点 53~55℃

工程 3

3-ジフルオロメチル-4-メチル安息香酸 t-ブチル

アルゴン雰囲気下、工程 2 で得られた 3-ホルミル-4-メチル安息香酸 t-ブチル 3.76 g を無水塩化メチレン 17 ml に溶解し、サルファートリフルオリド ジエチルアミン コンプレックス (DAST) 2.71 ml を室温で加え、7 時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製

し、目的化合物 3. 10 g を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.60(9H, s), 2.49(3H, s), 6.77(1H, t), 7.29(1H, d), 7.98(1H, d), 8.10(1H, s)

工程 4

4-(プロモメチル)-3-ジフルオロメチル安息香酸 t-ブチル

参考例 1 (工程 2) と同様の方法で、工程 3 で得られた 3-ジフルオロメチル-4-メチル安息香酸 t-ブチルを用いて製造した。

工程 5

3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸 t-ブチル

参考例 1 (工程 3) と同様の方法で、工程 4 で得られた 4-(プロモメチル)-3-ジフルオロメチル安息香酸 t-ブチルを用いて製造した。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.60(9H, s), 2.28(3H, s), 2.44(8H, br), 3.64(2H, s), 7.31(1H, t), 7.40(1H, d), 8.01(1H, d), 8.24(1H, s)

工程 6

3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸

参考例 1 (工程 6) と同様の方法で、工程 5 で得られた 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸 t-ブチルを用いて製造した。ただし、得られた粗生成物は、メタノールを加え、不溶物を濾去し、濾液を減圧留去後、アセトニトリルで結晶化した。

無色結晶 融点 160~167℃ (分解)

工程 7

3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

参考例 1 (工程 7) と同様の方法で、工程 6 で得られた 3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)安息香酸を用いて製造した。

無色結晶 融点 217~222℃ (分解)

参考例 10

3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程 1

4-(プロモメチル)-3-ヨード安息香酸 t-ブチル

参考例 1 (工程 2) と同様の方法で、3-ヨード-4-メチル安息香酸 t-ブチル (参考例 9 (工程 1)) を用いて製造した。

紫色油状物

工程 2

3-ヨード-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸 t-ブチル

参考例 7 (工程 1、2) と同様の方法で、工程 1 で得られた 4-(プロモメチル)-3-ヨード安息香酸 t-ブチルを用いて製造した。

淡黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.59(9H, s), 2.30(3H, s), 2.30-2.60(8H, m), 6.16(1H, s), 7.21(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.40(1H, d)

工程 3

3-ホルミル-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸 t-ブチル

参考例 9 (工程 2) と同様の方法で、工程 2 で得られた 3-ヨード-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸 t-ブチルを用いて製造した。ただし、得られた粗生成物は精製を行わなかった。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.61(9H, s), 2.30(3H, s), 2.22-2.60(8H, m), 6.66(1H, s), 7.93(1H, d)

, 8.15(1H, dd), 8.46(1H, d), 10.27(1H, s)

工程 4

3-ヒドロキシメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸 t-ブチル

工程 3 で得られた 3-ホルミル-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸 t-ブチル 4.75 g を無水メタノール 47.5 ml に溶解し、氷水冷下で撹拌した。水素化ホウ素ナトリウム 689 mg を添加し、3.5 時間冷却撹拌した。氷、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 2.41 g を黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.59(9H, s), 2.11-2.61(8H, m), 2.29(3H, s), 4.68(2H, s), 6.35(1H, s), 7.17(1H, d), 7.97(1H, dd), 8.05(1H, d)

工程 5

3-ヒドロキシメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸 t-ブチル

工程 4 で得られた 3-ヒドロキシメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル)安息香酸 t-ブチル 2.41 g をメタノールに溶解し、10%パラジウム炭素 241 mg を添加し、室温、4 atm で 2 時間水素添加した。10%パラジウム炭素 241 mg を添加し、室温、4 atm でさらに 12 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液に 10%パラジウム炭素 482 mg を添加し、室温、4 atm で再び 22 時間水素添加した。触媒を濾去し、溶媒を減圧下に留去して、目的化合物 2.34 g を淡緑色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.25-3.15(11H, m), 1.58(9H, s), 2.39(3H, s), 4.73(2H, s), 7.19(1H, d), 7.84(1H, dd), 8.02(1H, d)

工程 6

3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸 t-ブチル

アルゴン雰囲気下、DAST 982 mg を無水ジクロロメタン 10 ml に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却撹拌した。工程 5 で得られた 3-ヒドロキシメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸 t-ブチル 1.77 g の無水ジクロロメタン溶液 (18 ml) を 3 時間かけて滴下し、2 時間撹拌した。室温まで昇温後、飽和炭酸水素ナトリウムを加えて水層を分離し、水層は酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物 954 mg を黄色油状物として得た。

工程 7

3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸

参考例 1 (工程 6) と同様の方法で、工程 6 で得られた 3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸 t-ブチルを用いて製造した。ただし、水を留去した後、メタノールを加え、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。

白色アモルファス

工程 8

3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩

参考例 1 (工程 7) と同様の方法で、工程 7 で得られた 3-フルオロメチル-4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)安息香酸を用いて製造した。ただし、反応後処理は、塩化チオニルを減圧留去後、トルエンを加えて塩化チオニルを共沸除去する操作を 2 回繰り返した。

橙色アモルファス

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程 1

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾニトリル

カリウム *t*-ブトキシド 6.68 g を無水テトラヒドロフラン 40 ml に懸濁し、氷水冷下で攪拌しながら、1-メチル-4-ヒドロキシピペリジン 6.85 g の無水テトラヒドロフラン溶液 20 ml を 35 分かけて滴下し、さらに 30 分攪拌した。一方、4-フルオロ-3-トリフルオロメチルベンゾニトリル 7.50 g を無水テトラヒドロフラン 40 ml に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却攪拌しながら、先程調製した溶液を内温 -70℃ で滴下した。滴下後、自然に室温まで昇温させながら終夜攪拌した。反応液を氷冷し、飽和塩化アンモニウム水溶液、次いで水を加えた後、溶媒を減圧濃縮した。残留物を酢酸エチルで 2 回抽出後、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的生成物 7.31 g を無色結晶として得た。

融点 66~69℃

工程 2

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル安息香酸

工程 1 で得られた 4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾニトリル 1.0 g をエタノール 20 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 17.6 ml を添加し、24 時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、水を加え、ジエチルエーテルで水層を 1 回洗浄した。氷水冷下、1 N 塩酸 17.6 ml を加えて中和し、水を減圧留去後、メタノールを加えて水を共沸除去する操作を 3 回繰り返した。残留物にメタノールを加えて攪拌後、不溶物を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。得られた粗結晶をアセトニトリルで洗浄し、目的生成物 0.96 g を無色結晶として得た。

融点 254℃ (分解)

工程 3

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩

工程 2 で得られた 4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル安息香酸 800 mg を無水トルエンに懸濁し、塩化チオニル 0.94 ml、無水 N,N-ジメチルホルムアミド 80 μ l を順次添加し、18 時間加熱還流した。氷水冷下で攪拌後、析出した結晶を濾取、トルエンで洗浄して、目的生成物 500 mg を無色結晶として得た。

融点 242℃ (分解)

参考例 12

4-[(R) -3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例 2 (工程 1~4) と同様の方法で、工程 3 で (R) - (+) -3-(ジメチルアミノ)ピロリジンを用いて製造した。ただし、工程 4 で、濃塩酸の代わりに 1 N 塩酸を用いて中和 (pH 7) し、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

無色結晶 融点 206~209℃ (分解)

参考例 13

4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例 2 (工程 1~4) と同様の方法で、工程 3 で N-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジンを用いて製造した。ただし、工程 4 で反応は室温で 3 時間行い、濃塩酸の代わりに 1 N 塩酸を用いて中和 (pH 7) 後、酢酸エチルで抽出し、シリカゲルカラムクロマト

グラフィー精製により得られた粗生成物は、*n*-ヘキサンで洗浄した。
無色結晶 融点 131~136℃ (分解)

参考例 14

4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

工程 1

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例 2 (工程 3) と同様の方法で、1-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジンをういて製造した。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41(3H, t), 2.54(8H, br), 2.56(2H, t), 3.62(2H, t), 3.71(2H, s), 4.41(2H, q), 7.92(1H, d), 8.18(1H, d), 8.29(1H, s)

工程 2

4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

アルゴン雰囲気下、工程 1 で得られた 4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル 4.50 g を無水ジクロロメタン 90 ml に溶解し、ドライアイス-アセトン浴で冷却攪拌した。DAST 4.03 g の無水ジクロロメタン溶液 50 ml を 20 分間かけて滴下し、10 分攪拌した。氷水冷下で 1 時間攪拌後、室温で 2 時間攪拌した。反応液に氷と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml を加えてアルカリ性 (pH 9) とした。不溶物を濾去し、濾液を酢酸エチルで抽出、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 2.16 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41(3H, t), 2.56(8H, br), 2.65(1H, t), 2.79(1H, t), 3.71(2H, s), 4.40(2H, q), 4.46(1H, t), 4.70(1H, t), 7.92(1H, d), 8.18(1H, dd), 8.30(1H, d)

工程 3

4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例 1 (工程 6) と同様の方法で、工程 2 で得られた 4-[4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。ただし、中和後、水層を酢酸エチルで抽出、分液した水層に飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出、さらに食塩を加えて酢酸エチルで 5 回抽出した。

無色結晶 融点 152~155℃

参考例 15

4-{4-[2-(*t*-ブチルジメチルシラノキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル安息香酸

工程 1

4-[4-(2-*t*-ブチルジメチルシラノキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸エチル (参考例 14 (工程 1)) 2.82 g を無水 *N,N*-ジメチルホルムアミドに溶解し、イミダゾール 1.33 g、*t*-ブチルジメチルクロロシラン 1.42 g を順次添加後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 3.70 g を微黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.06(6H, t), 0.89(9H, t), 1.41(3H, t), 2.53(8H, br), 2.54(2H, t), 3.70(2H, s), 3.76(2H, t), 4.41(2H, q), 7.93(1H, d), 8.18(1H, dd), 8.29(1H, d)

工程 2

4- [4- (2-tert-ブチルジメチルシラノキシエチル) ピペラジン-1-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル安息香酸

参考例 1 (工程 6) と同様の方法で、工程 1 で得られた 4- [4- (2-tert-ブチルジメチルシラノキシエチル) ピペラジン-1-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル安息香酸エチルを用いて製造した。ただし、溶媒はエタノールを用い、中和後、水層を酢酸エチルで 2 回抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄した。

微黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 0.05(6H, t), 0.88(9H, t), 2.76(4H, br), 3.04(2H, t), 3.14(4H, br), 3.76(2H, s), 3.97(2H, t), 6.26(1H, br), 7.74(1H, d), 8.19(1H, dd), 8.36(1H, d)

参考例 16

4- [1- (tert-ブトキシカルボニル) - 2-カルバモイルピペラジン-4-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル安息香酸

工程 1

4- (3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル) - 3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

参考例 2 (工程 3) と同様の方法で、2-カルバモイルピペラジンを用いて製造した。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.41(3H, t), 2.25-2.60(3H, m), 2.80-3.07(3H, m), 3.48(1H, dd), 3.70(2H, s), 4.40(2H, q), 5.53(1H, s), 6.89(1H, s), 7.91(1H, d), 8.19(1H, d), 8.29(1H, s)

工程 2

4- [1- (tert-ブトキシカルボニル) - 2-カルバモイルピペラジン-4-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

工程 1 で得られた 4- (3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル) - 3-トリフルオロメチル安息香酸エチル 3.07 g 及び 4- (ジメチルアミノ) ピリジン 0.20 g をアセトニトリル 34 ml に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナート 1.96 g を添加して室温で 3 時間攪拌した。析出した結晶を濾取後、少量のアセトニトリルで洗浄し、目的化合物 2.08 g を無色結晶として得た。

融点 124 ~ 125 °C

工程 3

4- [1- (tert-ブトキシカルボニル) - 2-カルバモイルピペラジン-4-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル安息香酸

工程 2 で得られた 4- [1- (tert-ブトキシカルボニル) - 2-カルバモイルピペラジン-4-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル安息香酸エチル 2.84 g をメタノール 15 ml に懸濁し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を添加し、室温で 18 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 10 ml を加えて中和後、析出晶を濾取し、水で洗浄して、目的化合物 2.51 g を無色結晶として得た。

融点 230 ~ 233 °C (分解)

参考例 17

4- [(S)-3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-オキソピロリジン-1-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル安息香酸

工程 1

4- [(S)-3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2-オキソピロリジン-1-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル安息香酸エチル

(S)-3- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) ピロリジン-2-オン (J. Med. Chem., 1999, 42, 3557-3571) 669 mg をテトラヒドロフラン-N, N-ジメチルホルムアミド (9:1) 30 ml に溶解し、氷冷攪拌した。60% 水素化ナトリウムを添加し、20 分攪拌した。4- (ブromoメチル) - 3-トリフルオロメチル安息香酸エチル (参考例

2 (工程2) のテトラヒドロフラン溶液 (3 ml) を滴下後、氷浴を外し、室温で6時間攪拌した。反応液を飽和塩化アンモニウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで2回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 867 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 93 ~ 95 °C

工程 2

4 - ((S) - 3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル安息香酸

工程1で得られた 4 - ((S) - 3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - オキソピロリジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル安息香酸エチル 829 mg をメタノール 5 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.9 ml を添加後、室温で20時間攪拌した。1 N 塩酸 2.9 ml を加えて中和した後、メタノールを減圧留去した。残渣に水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去して、目的化合物 800 mg を微黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.47(9H, s), 1.89-2.09(1H, m), 2.52-2.73(1H, m), 3.30(2H, m), 4.34(1H, m), 4.65(1H, d), 4.79(1H, br), 4.88(1H, d), 5.41(1H, br), 7.53(1H, d), 8.20(1H, d), 8.37(1H, d)

参考例 18

4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] アニリン

工程 1

3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (5 - ピリミジニル) - 2 - プロペン - 1 - オン

5 - アセチルピリミジン (Khim. Geterotsikl. Soedim., 1981, (7), 958-962) 1.54 g に N, N - ジメチルホルムアミド ジメチルアセタール 6.01 g を添加し、15時間加熱還流した。反応液を放冷後、少量のジイソプロピルエーテルを加えて析出晶を濾取し、目的化合物 1.52 g を赤褐色結晶として得た。

融点 133 ~ 135 °C

工程 2

1 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) グアニジン

1 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) グアニジン 硝酸塩 (特開平 6 - 87834 号) 135 g に水酸化ナトリウム 21 g の冷却水溶液 1.0 L を直接添加し、室温で10分攪拌した。結晶を濾過して十分に水洗し、60 °C で通風乾燥して、目的化合物 102 g を淡黄色結晶として得た。

融点 135 ~ 142 °C

工程 3

1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] ベンゼン

工程1で得られた 3 - (ジメチルアミノ) - 1 - (5 - ピリミジニル) - 2 - プロペン - 1 - オン 1.51 g に、工程2で得られた 1 - (2 - メチル - 5 - ニトロフェニル) グアニジン 1.66 g を添加し、120 °C で2時間攪拌した。固化した反応液に2 - プロパノールを加えて結晶を濾取し、2 - プロパノール、ジエチルエーテルで順次洗浄して、目的化合物 1.95 g を淡褐色結晶として得た。

融点 200 ~ 203 °C

工程 4

4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] アニリン

工程3で得られた 1 - メチル - 4 - ニトロ - 2 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] ベンゼン 18.50 g をテトラヒドロフラン - メタノール (1 : 1) 1.3 L に懸濁し、アルゴン雰囲気下 10 % パラジウム炭素 7.40 g を添加した。室温攪拌下、硝酸 9.06 ml を添加後、1時間加熱還流した。放冷し、触媒を濾去、触媒をメタノールで洗浄後、濾液の溶媒を減圧留去した。残渣をクロロホルムに溶解し、飽和

炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて水層を分離し、水層はクロロホルムで2回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られたアモルファスにクロロホルムを加えて結晶化して、目的化合物 11.97 g を淡黄色結晶として得た。
融点 164 ~ 167 °C

参考例 19

3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程 1

5-ブロモニコチノイルクロリド

5-ブロモニコチン酸 5.00 g に塩化チオニル 74 ml を添加し、6時間加熱還流した。溶媒を減圧留去後、結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 4.09 g を無色結晶として得た。

融点 72 ~ 74 °C

工程 2

3-アセチル-5-ブロモピリジン

粉碎した塩化マグネシウム 1.24 g をトルエン 13 ml に懸濁し、トリエチルアミン 6.2 ml 及びマロン酸ジエチル 2.93 g を順次添加した。室温で1.5時間攪拌した後、工程1で得られた5-ブロモニコチノイルクロリド 4.08 g のトルエン懸濁液 10 ml を15分かけて滴下し、室温でさらに2時間攪拌した。1N塩酸 40 ml を加えて中和後、水層を分離した。水層はさらにジエチルエーテルで抽出し、有機層を合わせて減圧下に溶媒を留去した。得られた油状物にジメチルスルホキシド-水 (17 ml - 0.7 ml) を添加し、150 ~ 160 °C で2時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、析出した結晶を濾取した。これを酢酸エチルに溶解した後、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。活性炭(強力白鷺 MOI WY 433) 0.60 g を加えて10分放置し、活性炭を濾去後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.89 g を微黄色結晶として得た。

融点 87 ~ 89.5 °C

工程 3

1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン

工程2で得られた3-アセチル-5-ブロモピリジン 859 mg にN,N-ジメチルホルムアミド ジメチル アセタール 563 mg を添加し、1時間加熱還流した。放冷後、反応液を直接シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄して濾取し、目的化合物 860 mg を黄色結晶として得た。

融点 131 ~ 131.5 °C

工程 4

2-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

工程3で得られた1-(5-ブロモピリジン-3-イル)-3-(ジメチルアミノ)-2-プロペン-1-オン 833 mg 及び1-(2-メチル-5-ニトロフェニル)グアニジン(参考例6(工程2)) 634 mg に2-プロパノール 7 ml を添加し、17時間加熱還流した。反応液を放冷後、析出した結晶を濾取し、ジエチルエーテルで洗浄して、目的化合物 823 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 206 ~ 208 °C

工程 5

3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン

工程 4 で得られた 2- [4- (5-ブロモピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルアミノ] -1-メチル-4-ニトロベンゼン 807 mg に濃塩酸 5 ml を添加し、55℃ で加熱攪拌しながら塩化すず (II) 二水和物 2.36 g の濃塩酸溶液 3.5 ml を添加した。徐々に 100℃ まで昇温し、100℃ でさらに 15 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10% 水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。クロロホルムを加えてしばらく攪拌し、不溶物を濾去後、水層を分離した。水層はさらにクロロホルムで抽出し、有機層を合わせて硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物を得た。ジエチルエーテル-酢酸エチルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物 528 mg を黄色結晶として得た。
融点 129.5 ~ 130℃

参考例 20

4-メチル-3- [6- (3-ピリジル) ピリミジン-4-イルアミノ] アニリン

工程 1

2- [(6-クロロ) ピリミジン-4-イルアミノ] -1-メチル-4-ニトロベンゼン

2-メチル-5-ニトロアニリン 2.64 g 及び 4, 6-ジクロロピリミジン 10.33 g を 110℃ で 16 時間加熱攪拌した。放冷後、メタノールに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸エチルを加えて水層を分離した。水層は酢酸エチルでさらに 2 回抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、粗生成物をジイソプロピルエーテルで洗浄し、目的化合物 3.61 g を黄色結晶として得た。

融点 161 ~ 163℃

工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2- [6- (3-ピリジル) ピリミジン-4-イルアミノ] ベンゼン

工程 1 で得られた 2- [(6-クロロ) ピリミジン-4-イルアミノ] -1-メチル-4-ニトロベンゼン 2.00 g をテトラヒドロフラン 80 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下、ジエチル (3-ピリジル) ボラン 1.22 g 及び テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 870 mg を順次添加後、室温で攪拌した。水酸化カリウム 1.27 g 及び水 10 ml を添加して、6 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。粗結晶を酢酸エチルで洗浄し、目的物 1.43 g を茶色結晶として得た。

融点 187 ~ 192℃

工程 3

4-メチル-3- [6- (3-ピリジル) ピリミジン-4-イルアミノ] アニリン

工程 2 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2- [6- (3-ピリジル) ピリミジン-4-イルアミノ] ベンゼン 1.85 g を無水メタノール 74 ml に懸濁し、10% パラジウム炭素 555 mg を添加した。アルゴン雰囲気下、ギ酸アンモニウム 3.80 g を添加し、浴温 90℃ で 4 時間加熱還流した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残渣に水を加えて、酢酸エチルで 2 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に酢酸エチルを加えて結晶化し、目的化合物 1.41 g を淡黄色結晶として得た。

融点 176 ~ 179℃

参考例 21

4-メチル-3- [6- (5-ピリミジニル) ピリミジン-4-イルアミノ] アニリン

工程 1

1-メチル-4-ニトロ-2- [6- (5-ピリミジニル) ピリミジン-4-イルアミノ] ベンゼン

2- [(6-クロロ) ピリミジン-4-イルアミノ] -1-メチル-4-ニトロベンゼン

ン (参考例 20 (工程 1)) 3.28 g を無水エタノール 130 ml に加熱溶解した。ジヒドロキシ (5-ピリミジニル) ボラン 1.69 g を添加後、脱気し、アルゴンで置換した。炭酸カリウム 5.82 g 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 2.15 g を順次添加後、7.5 時間加熱還流した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物にクロホルム-メタノールを加えて結晶化して、目的物 808 mg を黄土色結晶として得た。
融点 257 ~ 261 °C (分解)

工程 2

4-メチル-3-[6-(5-ピリミジニル)ピリジン-4-イルアミノ]アニリン

参考例 20 (工程 3) と同様の方法で、工程 1 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2-[6-(5-ピリミジニル)ピリジン-4-イルアミノ]ベンゼンを用いて製造した。ただし、反応は 1.5 時間行った。
黄色結晶 融点 98 ~ 102 °C (分解)

参考例 22

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 1

2-[(4-クロロ)ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン

2, 4-ジクロロピリジン 2.00 g、2-メチル-5-ニトロアニリン 2.26 g、酢酸パラジウム (II) 121 mg、(±)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィン)-1, 1'-ビナフチル [(±)-BINAP] 336 mg 及び炭酸セシウム 6.16 g にトルエン 120 ml を添加し、アルゴン雰囲気下、70 °C で 23 時間加熱攪拌した。不溶物を濾去後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、粗生成物をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 1.22 g を黄色結晶として得た。

融点 130 ~ 133 °C

工程 2

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン

脱気したテトラヒドロフラン-水 (1:1) 120 ml に、工程 1 で得られた 2-[(4-クロロ)ピリジン-2-イルアミノ]-1-メチル-4-ニトロベンゼン 1.73 g、ジヒドロキシ (5-ピリミジニル) ボラン 890 mg、炭酸カリウム 3.10 g 及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) 1.15 g を順次添加し、アルゴン雰囲気下、80 °C で 46 時間加熱攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、水層を分離し、水層は酢酸エチルでさらに抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製後、得られた粗結晶をジエチルエーテルで洗浄し、目的化合物 820 mg を橙色結晶として得た。

融点 229 ~ 230 °C (分解)

工程 3

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 2 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン 163 mg をテトラヒドロフラン-メタノール (1:1) 32 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 98 mg を添加した。さらにギ酸アンモニウム 284 mg を添加し、浴温 90 °C で 40 分加熱還流した。触媒を濾去し、濾液の溶媒を減圧下に留去した。残渣に水と酢酸エチルを加えて水層を分離し、水層は酢酸エチルでさらに抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 149 mg を微黄色結晶として得た。

融点 179 ~ 180 °C

参考例 23

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 1

1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン

参考例 22 (工程 2) と同様の方法で、ジエチル (3-ピリジル) ボランを用いて製造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗生成物は、クロロホルム-メタノールを加えて結晶化した。

橙色結晶 融点 170~173℃ (分解)

工程 2

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン

工程 1 で得られた 1-メチル-4-ニトロ-2-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼン 126 mg に濃塩酸 1 ml を添加し、60℃で加熱攪拌しながら塩化すず (II) 二水和物 465 mg の濃塩酸溶液 1 ml を添加した。徐々に 100℃まで昇温し、100℃でさらに 40 分加熱攪拌した。反応液を放冷後、水を加え、10%水酸化ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした。酢酸エチルで 3 回抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。得られた粗結晶を少量のクロロホルムで洗浄して濾取し、目的化合物 93 mg を微黄色結晶として得た。

融点 183~186℃

参考例 24

1-メチルピペラジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

工程 1

4-(t-ブトキシカルボニル)-1-メチルピペラジン-2-カルボキサミド

4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-2-カルボキサミド 6.00 g および 37%ホルムアルデヒド水溶液 3.28 g のメタノール 60 ml 溶液を氷冷し、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム 16.66 g を添加した。氷浴をはずし室温で 24 時間攪拌後、反応液を再び氷冷し、37%ホルムアルデヒド水溶液 3.28 g とトリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム 16.66 g を添加した。室温で 16 時間攪拌後、反応液を氷水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液にてアルカリ性とした後、酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 5.42 g を無色結晶として得た。

融点 137~138℃

工程 2

1-メチルピペラジン-2-カルボキサミド 二塩酸塩

工程 1 で得られた 4-(t-ブトキシカルボニル)-1-メチルピペラジン-2-カルボキサミド 5.40 g をメタノール 29 ml に溶解し、塩酸-メタノール (Reagent 10、東京化成) 48 ml を加え、6 時間加熱還流した。反応液を減圧濃縮後、減圧乾燥し、粗生成物 5.97 g を青緑色油状物として得た。

参考例 25

3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 二塩酸塩

工程 1

1-(t-ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン

1-(t-ブトキシカルボニル)-3-(アミノメチル)アゼチジン 920 mg のメタノール 18 ml 溶液に、酢酸 5.66 ml、37%ホルムアルデヒド水溶液 4.12 g、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム 3.14 g を順次加え、室温で 20 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで 3 回抽出

した。有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 673 mg を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.44(9H, s), 2.21(6H, s), 2.49(2H, d), 2.60-2.80(1H, m), 3.50-3.70(2H, m), 3.90-4.10(2H, m)

工程 2

3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジン 二塩酸塩

参考例 24 (工程 2) と同様の方法で、工程 1 で得られた 1-(t -ブトキシカルボニル)-3-(ジメチルアミノメチル)アゼチジンを用いて製造した。

淡黄色油状物

参考例 26

(S)-3-(N, N-ジエチルアミノ)ピロリジン 二塩酸塩

工程 1

(S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(N, N-ジエチルアミノ)ピロリジン

(S)-3-アミノ-1-(ベンジルオキシカルボニル)ピロリジン (J. Med. Chem., 1992, 35, 1764-1773) 1.40 g のテトラヒドロフラン 28 ml 溶液に、氷冷攪拌下、炭酸カリウム 2.6 g とよう化エチル 1.0 ml を加え、24 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下で留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.70 g を黄色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.01(6H, t), 1.60-1.90(1H, m), 2.00-2.20(1H, m), 2.50-2.70(4H, m), 3.05-3.40(3H, m), 3.50-3.80(2H, m), 5.13(2H, s), 7.20-7.40(5H, m)

工程 2

(S)-3-(N, N-ジエチルアミノ)ピロリジン 二塩酸塩

工程 1 で得られた (S)-1-(ベンジルオキシカルボニル)-3-(N, N-ジエチルアミノ)ピロリジン 700 mg をメタノール 28 ml に溶解し、10%パラジウム炭素 70 mg を加え、室温、3 atm で 2 時間水素添加した。触媒を濾去し、濾液に 10%塩酸-メタノール 10 ml を加えた後、減圧濃縮して、粗生成物 576 mg を得た。

参考例 27

(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン 塩酸塩

工程 1

(S)-1-ベンジル-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン

(R)-1-ベンジル-3-(p -トルエンシルホニルオキシ)ピロリジン (J. Med. Chem., 1992, 35, 4205-4208) 2.00 g をエタノール 12 ml に溶解し、ピロリジン 1.63 g を加え、封管中 140°C で 20 時間攪拌した。反応液を減圧濃縮後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.97 g を茶色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.65-1.90(5H, m), 1.90-2.20(1H, m), 2.30(1H, dd), 2.40-2.60(5H, m), 2.70-3.00(3H, m), 3.61(2H, s), 7.20-7.40(5H, m)

工程 2

(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン 塩酸塩

工程 1 で得られた (S)-1-ベンジル-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン 0.97 g をエタノール 30 ml に溶解し、1N 塩酸 4.21 ml を加えた。10%パラジウム炭素 1.68 g を加え、室温、常圧で終夜水素添加した。触媒を濾去し、濾液を減圧濃縮して、粗生成物 0.74 g を微赤色油状物として得た。

参考例 28

(3R, 4R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - メトキシピロリジン 二塩酸塩

工程 1

(3R, 4R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ヒドロキシピロリジン

参考例 25 (工程 1) と同様の方法で、(3R, 4R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (メチルアミノ) ピロリジン (Tetrahedron: Asymmetry, 2001, 12, 2989-2997) を用いて製造した。ただし、反応は氷冷下 1 時間行い、反応液は 1 N 水酸化ナトリウム水溶液でアルカリ性とし、メタノールをほとんど減圧留去した後、酢酸エチルで 2 回抽出した。

無色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.46(9H, s), 2.45(6H, s), 3.08-3.37(3H, m), 3.62-3.82(1H, m), 4.39(1H, dd), 4.90(2H, br)

工程 2

(3R, 4R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - メトキシピロリジン

60%水素化ナトリウム 448 mg の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 5 ml 懸濁液に、よう化メチル 1.59 g を加え、氷冷攪拌下、工程 1 で得られた (3R, 4R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - ヒドロキシピロリジン 2.15 g の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 10 ml 溶液を滴下した。氷浴をはずし、室温で 1 時間攪拌した。反応液を氷冷し、1%酢酸水溶液を滴下後、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 1.10 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.46(9H, s), 2.40(6H, s), 2.89-2.97(1H, m), 3.10-3.39(2H, m), 3.34(3H, s), 3.70-3.77(2H, m), 3.99(1H, m)

工程 3

(3R, 4R) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - メトキシピロリジン 二塩酸塩

参考例 24 (工程 2) と同様の方法で、工程 2 で得られた (3R, 4R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 3 - (ジメチルアミノ) - 4 - メトキシピロリジンを用いて製造した。ただし、反応は 80℃で 1.5 時間行った。

黄色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 2.73(6H, s), 3.05(3H, s), 3.23-3.52(3H, m), 3.61-3.82(2H, m), 4.27(1H, m)

参考例 29

(2R, 4S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルピロリジン 二塩酸塩

工程 1

(2R, 4R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 2 - メチル - 4 - (p-トルエンシルホニルオキシ) ピロリジン

(2R, 4R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 4 - ヒドロキシ - 2 - メチルピロリジン (J. Med. Chem., 1988, 31, 1598-1611) 1.02 g の無水ジクロロメタン 10 ml 溶液に、トリエチルアミン 1.7 ml と塩化 p-トルエンシルホニル 1.16 g を添加し、室温で終夜攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせ、水、1 N 塩酸、1 N 水酸化ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 1.54 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.21(3H, d), 1.46(9H, s), 1.75(1H, br), 2.31(1H, br), 2.46(3H, s), 3.40(1H, dd), 3.62(1H, m), 3.95(1H, dd), 4.97(1H, br), 7.36(2H, d), 7.79(2H, d)

工程 2

(2R, 4S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2-メチルピロリジン

工程 1 で得られた (2R, 4R) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 2-メチル - 4 - (p-トルエンスルホニルオキシ) ピロリジン 1.99 g にジメチルアミン (2M メタノール溶液) 50 ml を加え、封管中 140℃ で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 874 mg を褐色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.27(3H, d), 1.40-1.46(1H, m), 1.47(9H, s), 1.80-2.57(3H, m), 2.24(6H, s), 3.02(1H, t), 3.85(1H, br)

工程 3

(2R, 4S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2-メチルピロリジン 二塩酸塩

参考例 24 (工程 2) と同様の方法で、工程 2 で得られた (2R, 4S) - 1 - (t-ブトキシカルボニル) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2-メチルピロリジンを用いて製造した。ただし、反応は 80℃ で 2 時間行った。

褐色油状物

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO}-d_6) \delta$: 1.38(3H, d), 1.89(1H, m), 2.44-2.57(1H, m), 2.78(6H, s), 3.53-3.69(3H, m), 4.03(1H, m), 9.51(1H, br), 10.29(1H, br), 11.61(1H, br)

参考例 30

(S) - 3 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N-メチルアミノ] ピロリジン

工程 1

(S) - 1 - ベンジル - 3 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N-メチルアミノ] ピロリジン

(S) - 1 - ベンジル - 3 - (メチルアミノ) ピロリジン (J. Med. Chem., 1992, 35, 4205-4213) 0.67 g をジクロロメタン 5 ml に溶解し、ジ-tert-ブチルジカルボナートのジクロロメタン 5 ml 溶液を加え、室温で終夜撹拌した。反応液を減圧濃縮後、粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.80 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.44(9H, s), 1.60-1.80(2H, m), 2.00-2.60(4H, m), 2.82(3H, s), 3.49(1H, d), 3.65(1H, d), 4.77(1H, br), 7.20-7.35(5H, m)

工程 2

(S) - 3 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N-メチルアミノ] ピロリジン

工程 1 で得られた (S) - 1 - ベンジル - 3 - [N - (t-ブトキシカルボニル) - N-メチルアミノ] ピロリジン 0.80 g をエタノール 18 ml に溶解し、10% パラジウム炭素 1.10 g を加え、室温、常圧で終夜水素添加した。触媒を濾去後、濾液を減圧濃縮して、目的化合物 0.42 g を無色油状物として得た。

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.46(9H, s), 1.65-2.10(3H, m), 2.78(3H, s), 2.70-3.15(4H, m), 4.60(1H, br)

参考例 31

4 - (ブロモメチル) - 3-トリフルオロメチル - N - {4-メチル - 3 - [4 - (5-ピリミジニル) ピリミジン - 2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

工程 1

4 - (ブロモメチル) - 3-トリフルオロメチル安息香酸

4-メチル - 3-トリフルオロメチル安息香酸 60.0 g に酢酸イソプロピル 600 ml を加え、室温撹拌下、臭素酸ナトリウム 133.0 g の水 420 ml 溶液、亜硫酸水素ナトリウム 91.7 g の水 180 ml 溶液を順次添加した。30℃ から 50℃ まで 10℃ 刻みで段階的に昇温し、反応液の色が消失するまで撹拌した。水層を分液で除き、有機層に臭素酸ナトリウム 133.0 g の水 420 ml 溶液と亜硫酸水素ナトリウム 91.7 g の水 180 ml 溶液を添加後、上記の通り 60℃ まで段階的に昇温した。分液後、有機層

に再度臭素酸ナトリウム 133.0 g の水 420 ml 溶液と亜硫酸水素ナトリウム 91.7 g の水 180 ml 溶液を添加し、上記の通り段階昇温し最終的に還流する温度まで温度を上げた。反応終了後、分液し、有機層を 5% チオ硫酸ナトリウム水溶液で 2 回、15% 食塩水で 2 回洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物に *n*-ヘプタン 120 ml を添加して攪拌後、結晶を濾取して、目的化合物 50.0 g を無色結晶として得た。

融点 140℃ ~ 143℃

工程 2

4-(プロモメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程 1 で得られた 4-(プロモメチル)-3-トリフルオロメチル安息香酸 7.69 g を無水ジクロロメタン 154 ml に懸濁し、氷冷攪拌下、塩化オキサリル 6.59 ml、無水 N, N-ジメチルホルムアミド 0.1 ml を滴下した。氷冷下、さらに 3 時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残留物に無水 1, 4-ジオキサン 70 ml を加え、次いで 4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 18) 7.00 g、炭酸カリウム 4.18 g を順次添加して、室温で 18 時間攪拌した。反応液に水 175 ml を加え 1 時間激しく攪拌した後、沈澱物を濾取し、水、少量のアセトニトリル、酢酸エチル、ジイソプロピルエーテルにて順次洗浄して、目的化合物 8.10 g を淡黄色結晶として得た。

融点 198 ~ 202℃ (分解)

参考例 3 2

4-(ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 4 7 と同様の方法で、ピペラジンを用いて製造した。ただし、ピペラジンは原料に対し 1.0 当量用いた。

淡黄色結晶 融点 208 ~ 213℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.20-2.40(4H, m), 2.23(3H, s), 2.60-2.80(4H, m), 3.63(2H, s), 7.23(1H, d), 7.48(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.94(1H, d), 8.12(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.58(1H, d), 9.11(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.41(1H, s)

参考例 3 3

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-(チオウレイド)フェニル]ベンズアミド

工程 1

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-(3-アミノ-4-メチルフェニル)ベンズアミド

2, 4-ジアミノトルエン 1.04 g、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 104 mg および N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン 4.9 ml をアセトニトリル 40 ml に溶解し、氷冷攪拌下、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩 (参考例 2) 3.70 g を 4 回に分けて加えた。

1 時間攪拌後、溶媒を減圧下留去し、水で希釈した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液でアルカリ性とした後、酢酸エチルで 2 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 2.56 g を淡褐色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.15(3H, s), 2.31(3H, s), 2.51(8H, br), 3.71(2H, br), 6.74(1H, dd), 7.02(1H, d), 7.28(1H, d), 7.68(1H, br), 7.90-8.00(2H, m), 8.10(1H, s),

工程 2

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[3-(3-ベンゾイルチオウレイド)-4-メチルフェニル]ベンズアミド

チオシアン酸アンモニウム 0.21 g のアセトン 1.5 ml 溶液に、室温攪拌下、塩化ベンゾイル 0.35 g のアセトン 0.5 ml 溶液を滴下した。15 分還流後、工程 1 で得られた 4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- (3-アミノ-4-メチルフェニル) ベンズアミド 1.00 g のアセトン 4 ml 溶液を滴下し、さらに 15 分加熱還流した。室温まで反応液を放冷後、水で希釈し、酢酸エチルで 2 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.98 g を無色結晶として得た。

融点 127 ~ 129 °C

工程 3

4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- [4-メチル-3- (チオウレイド) フェニル] ベンズアミド

工程 2 で得られた 4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- [3- (3-ベンゾイルチオウレイド) -4-メチルフェニル] ベンズアミド 960 mg のメタノール 10 ml 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 4 ml を加えた。2 時間加熱還流後、溶媒をほとんど減圧留去し、水で希釈した。1 N 塩酸 6 ml を加え酸性とした後、28 % アンモニア水を加えてアルカリ性とした。析出した結晶を濾取し、目的化合物 718 mg を無色結晶として得た。

融点 215 ~ 216 °C (分解)

以下の参考例 34 ~ 77 の構造式、物性値については、表 1 に示す。

参考例 34

3-プロモ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {4-メチル-3- [4- (3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 35

3-ヨード-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {4-メチル-3- [4- (3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 36

3-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {4-メチル-3- [4- (3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 37

3-フルオロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {4-メチル-3- [4- (3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 38

4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 39

4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 40

3-プロモ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {4-メチル-3- [4- (2-ピラジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 41

3-プロモ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {3- [4- (6-クロロピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルアミノ] -4-メチルフェニル} ベンズアミド

参考例 42

3-プロモ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {3- [4- (5-

プロモピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルアミノ] -4-メチルフェニル} ベン
ズアミド

参考例 4 3

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[3-
[4-(5-プロモピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフ
ェニル} ベンズアミド

参考例 4 4

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[3-[4-(1,
2-ジヒドロピリダジン-4-イル) ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフ
ェニル} ベンズアミド

参考例 4 5

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[4-(3-ピリダジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 4 6

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 4 7

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[4-(3-ピリジル) ピリジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 4 8

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[4-(5-ピリミジニル) ピリジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 4 9

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[2-(3-ピリジル) ピリジン-6-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 5 0

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[3-(3-ピリジル) ピリジン-5-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 5 1

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[3-(3-ピリジル) フェニルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 5 2

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[2-(3-ピリジル) ピラジン-6-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 5 3

3-プロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[5-(3-ピリジル)-1, 2, 4-トリアジン-3-イルアミノ] フェニル} ベンズ
アミド

参考例 5 4

3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[4-(3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 5 5

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-ニトロ-N-[4-メチル-3-
[4-(3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 5 6

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-
[4-(3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例 5 7

3, 5-ジプロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル
-3-[4-(3-ピリジル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

参考例58

3, 5-ジメトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例59

3-(N, N-ジメチルカルバモイル)-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例60

3-プロモ-4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例61

3-プロモ-4-[4-(n-プロピル)ピペラジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例62

3-プロモ-4-(N, N-ジメチルアミノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例63

3-プロモ-4-(N, N-ジエチルアミノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例64

3-プロモ-4-(1-ピロリジニルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例65

3-プロモ-4-(ピペリジノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例66

3-プロモ-4-(モルホリノメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例67

3-プロモ-4-(シス-3, 5-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例68

3-プロモ-4-(4-メチル-ヘキサヒドロ-1H-1, 4-ジアゼピン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例69

3-プロモ-4-(1-ピペラジニルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例70

4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例71

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例72

3-メトキシカルボニル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

ミド

参考例 7 3

3-シアノ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

参考例 7 4

3-ブロモ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

塩酸塩

参考例 7 5

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベン

ズアミド 塩酸塩

参考例 7 6

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフ

ェニル}ベンズアミド 塩酸塩

参考例 7 7

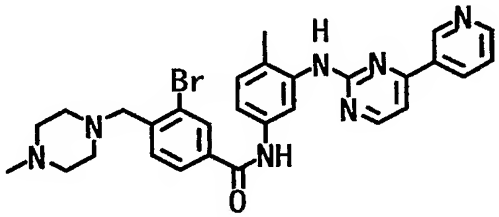
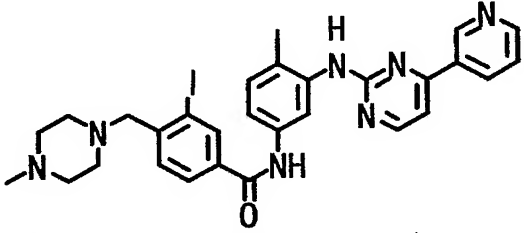
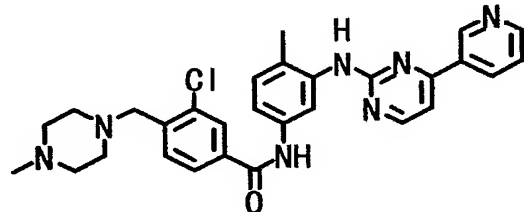
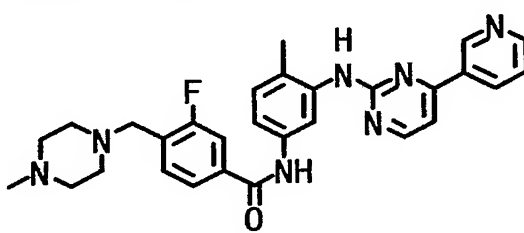
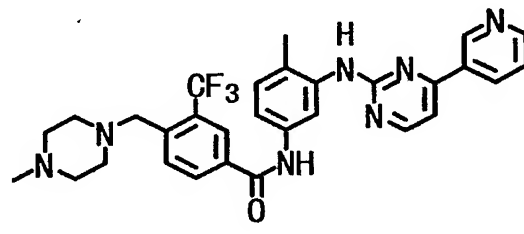
4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベン

ズアミド メタンスルホン酸塩

【0079】

【表 1】

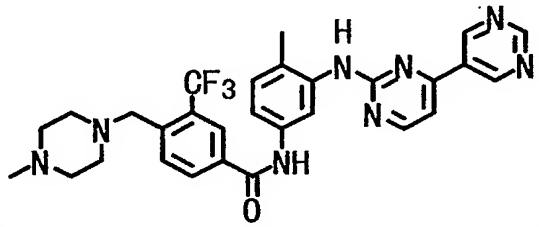
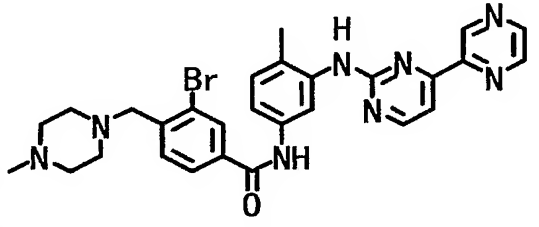
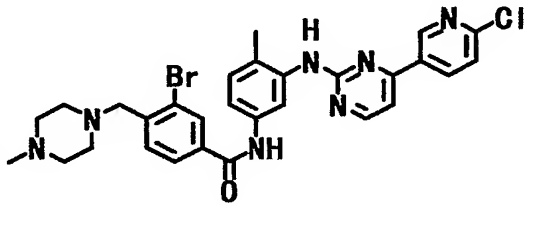
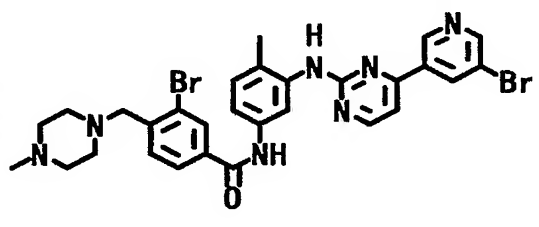
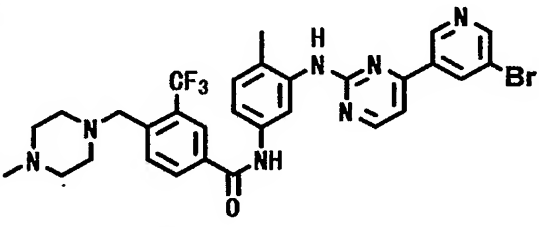
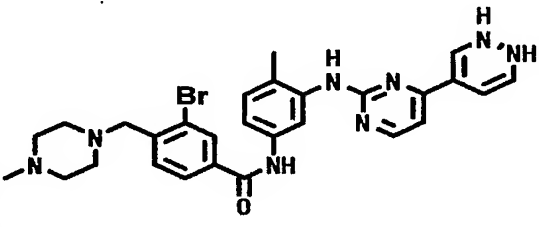
表 1

参考例	構造式	融点 分子式 元素分析値 理論値 (%) 実測値 (%)
34		202-203°C $C_{29}H_{30}BrN_7O \cdot 0.9H_2O$ C: 59.17, H: 5.44, N: 16.65 C: 59.16, H: 5.21, N: 16.64
35		199-200°C $C_{29}H_{30}IN_7O$ C: 56.23, H: 4.88, N: 15.83 C: 56.13, H: 4.94, N: 15.80
36		193-194°C $C_{29}H_{30}ClN_7O \cdot 0.6H_2O$ C: 64.64, H: 5.84, N: 18.20 C: 64.62, H: 5.60, N: 18.23
37		197-199°C $C_{29}H_{30}FN_7O \cdot 0.3H_2O$ C: 67.37, H: 5.97, N: 18.96 C: 67.36, H: 5.96, N: 18.93
38		182-183°C $C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot 0.3H_2O$ C: 63.55, H: 5.44, N: 17.29 C: 63.43, H: 5.37, N: 17.29

【0080】

【表 2】

表 1 の続き

39		231-233°C $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot 0.2H_2O$ C: 61.52, H: 5.23, N: 19.79 C: 61.37, H: 5.24, N: 19.81
40		213-214°C $C_{28}H_{29}BrN_8O$ C: 58.64, H: 5.10, N: 19.54 C: 58.41, H: 5.11, N: 19.24
41		219-220°C $C_{29}H_{29}BrClN_7O$ C: 57.39, H: 4.82, N: 16.15 C: 57.07, H: 4.75, N: 16.09
42		194-195°C $C_{29}H_{29}Br_2N_7O \cdot 0.3H_2O$ C: 53.03, H: 4.54, N: 14.93 C: 53.07, H: 4.53, N: 14.70
43		171-173°C $C_{30}H_{29}BrF_3N_7O \cdot 0.7H_2O$ C: 55.17, H: 4.69, N: 15.01 C: 55.16, H: 4.57, N: 14.94
44		amorphous $C_{28}H_{31}BrN_8O \cdot 0.81PE$ C: 59.94, H: 6.47, N: 17.05 C: 59.94, H: 6.30, N: 16.80

【0081】

【表 3】

表 1 の続き

表 1 の続き		
45		<p>185–187°C</p> <p>C₂₈H₂₉BrN₈O·0.1H₂O</p> <p>C: 58.28, H: 5.13, N: 19.42 C: 58.24, H: 5.00, N: 19.48</p>
46		<p>238–240°C</p> <p>C₂₈H₂₉BrN₈O·0.1H₂O</p> <p>C: 58.46, H: 5.12, N: 19.48 C: 58.21, H: 5.02, N: 19.30</p>
47		<p>244–245°C (dec.)</p> <p>C₃₀H₃₁BrN₆O·0.6H₂O</p> <p>C: 61.88, H: 5.57, N: 14.43 C: 61.71, H: 5.49, N: 14.13</p>
48		<p>244–246°C (dec.)</p> <p>C₂₉H₃₀BrN₇O·0.2AcOEt·0.2H₂O</p> <p>C: 60.28, H: 5.43, N: 16.51 C: 60.12, H: 5.40, N: 16.28</p>
49		<p>amorphous</p> <p>C₃₀H₃₁BrN₆O</p> <p>C: 63.05, H: 5.47, N: 14.70 (合致せず)</p>
50		<p>139–141°C</p> <p>C₃₀H₃₁BrN₆O·1.2H₂O</p> <p>C: 60.75, H: 5.68, N: 14.17 C: 60.96, H: 5.62, N: 13.98</p>

【 0 0 8 2 】

【表 4】

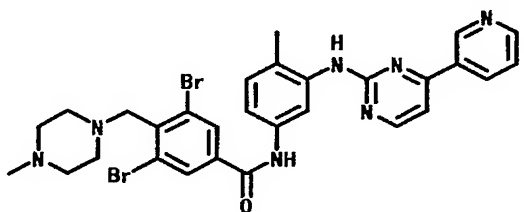
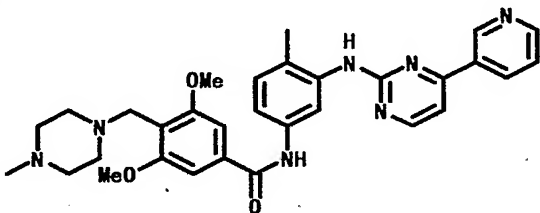
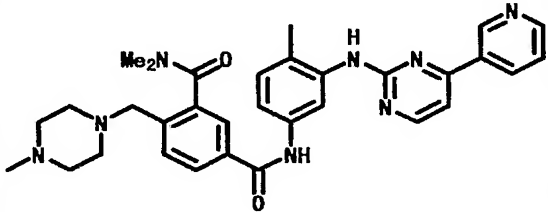
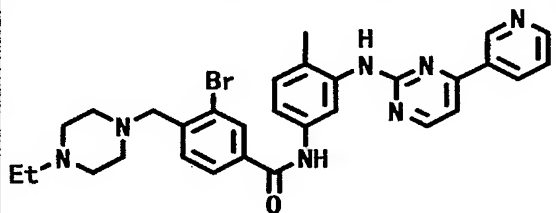
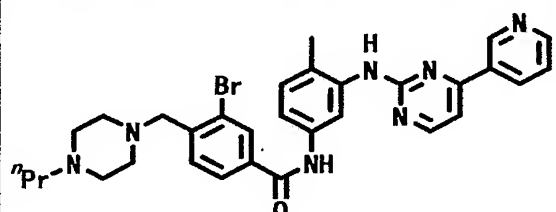
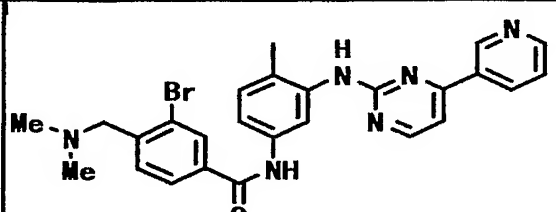
表 1 の続き

51		174–175°C $C_{31}H_{32}BrN_5O$ C: 65.26, H: 5.65, N: 12.28 C: 65.12, H: 5.73, N: 12.19
52		192–193°C $C_{29}H_{30}BrN_7O \cdot 0.25H_2O$ C: 60.37, H: 5.33, N: 16.99 C: 60.58, H: 5.35, N: 16.76
53		186–189°C $C_{28}H_{29}BrN_8O + 0.1C_3H_8O, +1.2H_2O$ C: 56.55, H: 5.40, N: 18.64 C: 56.58, H: 5.40, N: 18.27
54		192–193°C $C_{30}H_{33}N_7O$ C: 70.98, H: 6.55, N: 19.31 C: 70.79, H: 6.67, N: 19.39
55		184–186°C $C_{29}H_{30}N_8O_3 \cdot 0.7H_2O$ C: 63.19, H: 5.74, N: 20.33 C: 63.38, H: 5.57, N: 20.00
56		171–172°C $C_{30}H_{33}N_7O_2 \cdot 0.6H_2O$ C: 67.42, H: 6.45, N: 18.35 C: 67.23, H: 6.36, N: 18.19

【 0 0 8 3 】

【表 5】

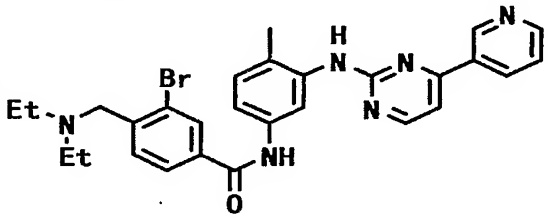
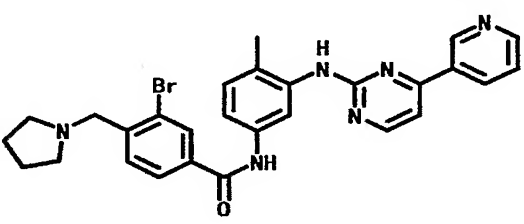
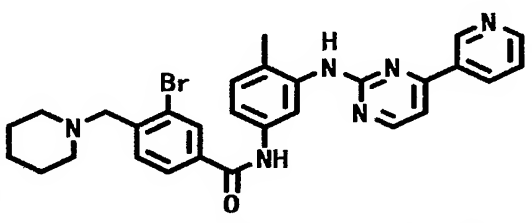
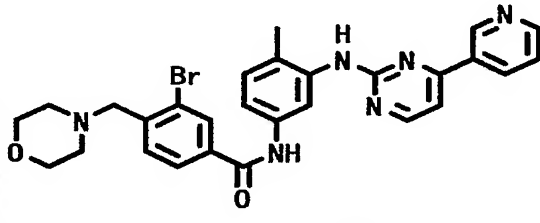
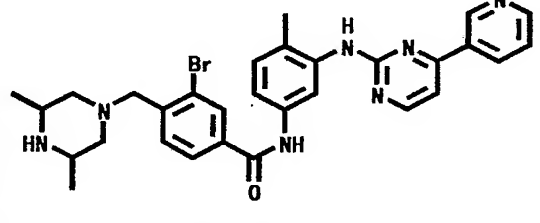
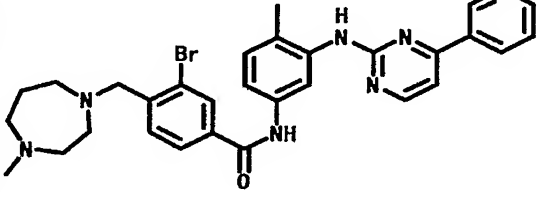
表 1 の続き

57		227-229°C $C_{29}H_{29}BrN_7O \cdot 0.35AcOEt \cdot 0.1H_2O$ C: 53.38, H: 4.72, N: 14.33 C: 53.02, H: 4.74, N: 14.09
58		201-214°C (dec.) $C_{31}H_{35}N_7O_3 \cdot 0.5H_2O$ C: 66.17, H: 6.45, N: 17.43 C: 65.91, H: 6.42, N: 17.42
59		210-214°C (dec.) $C_{32}H_{36}N_8O_2 \cdot 0.6H_2O$ C: 66.79, H: 6.52, N: 19.47 C: 66.41, H: 6.17, N: 19.36
60		202-203°C $C_{30}H_{32}BrN_7O \cdot 0.25H_2O$ C: 60.97, H: 5.54, N: 16.59 C: 60.96, H: 5.54, N: 16.32
61		204-205°C $C_{31}H_{34}BrN_7O \cdot 0.4H_2O$ C: 61.26, H: 5.77, N: 16.13 C: 61.48, H: 5.66, N: 15.79
62		154-155°C $C_{26}H_{25}BrN_6O$ C: 60.35, H: 4.87, N: 16.24 C: 60.20, H: 4.97, N: 16.13

【0084】

【表 6】

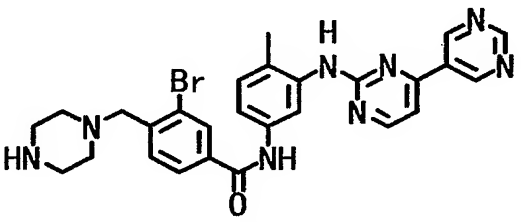
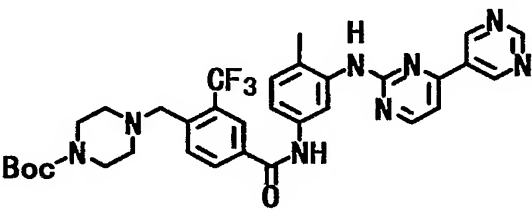
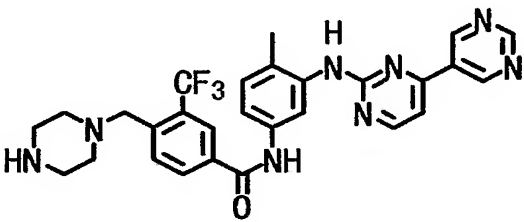
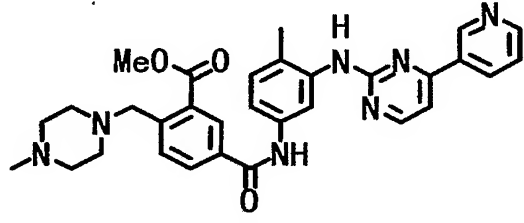
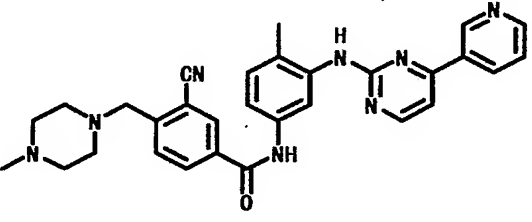
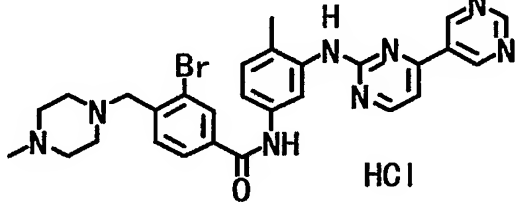
表 1 の続き

63		172-173°C $C_{28}H_{29}BrN_6O$ C: 61.65, H: 5.36, N: 15.41 C: 61.35, H: 5.36, N: 15.35
64		195-196°C $C_{28}H_{27}BrN_6O$ C: 61.88, H: 5.01, N: 15.46 C: 61.68, H: 5.12, N: 15.11
65		158-159°C $C_{29}H_{29}BrN_6O$ C: 62.48, H: 5.24, N: 15.07 C: 62.23, H: 5.25, N: 14.83
66		179-180°C $C_{28}H_{27}BrN_6O_2$ C: 60.11, H: 4.86, N: 15.02 C: 59.94, H: 4.93, N: 14.96
67		204-205°C $C_{30}H_{32}BrN_7O$ C: 61.43, H: 5.50, N: 16.72 C: 61.19, H: 5.48, N: 16.49
68		156-157°C $C_{30}H_{32}BrN_7O \cdot 0.25H_2O$ C: 61.43, H: 5.50, N: 16.72 C: 61.13, H: 5.43, N: 16.39

【0085】

【表 7】

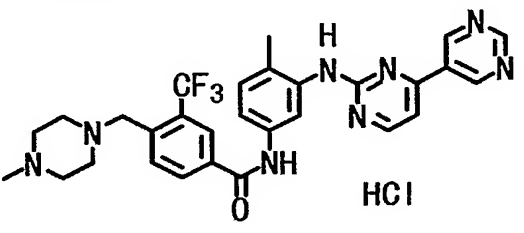
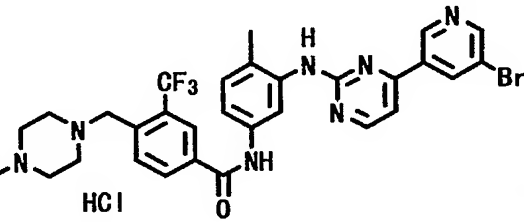
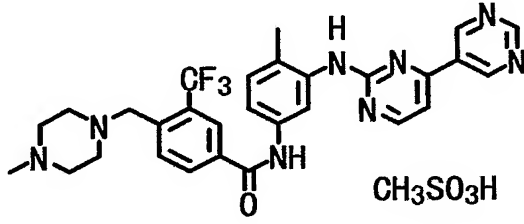
表 1 の続き

69		<p>225–228°C</p> <p>$C_{27}H_{27}BrN_8O \cdot 0.3H_2O$</p> <p>C: 57.41, H: 4.92, N: 19.84 C: 57.48, H: 5.07, N: 18.94</p>
70		<p>188–191°C</p> <p>$C_{33}H_{35}F_3N_8O_3$</p> <p>NMR</p>
71		<p>208–211°C</p> <p>$C_{28}H_{27}F_3N_8O$</p> <p>C: 61.31, H: 4.96, N: 20.43 C: 61.03, H: 5.01, N: 20.33</p>
72		<p>159–161°C</p> <p>$C_{31}H_{33}N_7O_3 \cdot 0.2H_2O$</p> <p>C: 67.06, H: 6.06, N: 17.66 C: 66.77, H: 6.03, N: 17.68</p>
73		<p>191–193°C (dec.)</p> <p>$C_{30}H_{30}N_8O \cdot 0.5H_2O$</p> <p>C: 68.29, H: 5.92, N: 21.24 C: 68.05, H: 5.99, N: 21.12</p>
74	 <p>HCl</p>	<p>184–186°C</p> <p>$C_{28}H_{29}BrN_8O \cdot HCl \cdot 2H_2O$</p> <p>C: 52.06, H: 5.31, N: 17.35 C: 51.72, H: 5.17, N: 17.21</p>

【0086】

【表 8】

表 1 の続き

75	 HCl	244-246°C (dec.) $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0.8H_2O$ C: 56.78, H: 5.19, N: 18.27 C: 56.80, H: 4.96, N: 18.49
76	 HCl	184-187°C $C_{30}H_{29}BrF_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$ C: 51.85, H: 4.64, N: 14.11 C: 51.78, H: 4.74, N: 13.92
77	 CH ₃ SO ₃ H	171-173°C $C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot CH_3SO_3H \cdot H_2O$ C: 53.25, H: 5.21, N: 16.56 C: 53.04, H: 5.39, N: 16.74

参考例 34～77 の化合物は、上記の製法 1 に準じて製造した。

実施例 1

3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 18) 1.98 g を無水ピリジン 35 ml に溶解し、3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩 (参考例 9) 2.90 g を添加して、室温で 2 時間攪拌した。反応液に氷水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。粗結晶をクロロホルム-ジエチルエーテル (1:1) で洗浄し、目的化合物 2.66 g を淡褐色結晶として得た。

融点 206～207°C

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ: 2.00-2.65 (8H, br), 2.14 (3H, s), 2.23 (3H, s), 3.66 (2H, s), 7.22 (1H, d), 7.42 (1H, t), 7.46 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.60 (1H, d), 8.06 (1H, d), 8.12 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.57 (1H, d), 9.11 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.46 (2H, s), 10.36 (1H, s)

実施例 2

3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

3-ジフルオロメチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{4-

メチルー 3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 1) 2.66 g をエタノール 26 ml に懸濁させ、1 N 塩酸 4.88 ml を添加後、70℃の温浴中で加熱攪拌して溶解した。溶媒を減圧留去後、粗結晶をエタノールで洗浄し、目的化合物を 2.80 g 得た。

黄土色結晶 融点 264℃ (分解)

元素分析値 ($C_{29}H_{30}F_2N_8O \cdot HCl \cdot 0.6 EtOH$ として)

計算値 (%) C:59.59 H: 5.73 N:18.41

実測値 (%) C:59.59 H: 5.71 N:18.53

実施例 3

3-エチルー 4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {4-メチルー 3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、3-エチルー 4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 塩酸塩 (参考例 1) を用いて製造した。ただし、反応は室温で 2 日間行い、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

黄色結晶 融点 131~134℃

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 1.22(3H, t), 2.14(3H, s), 2.23(3H, s), 2.38(8H, br), 2.75(2H, q), 3.50(2H, s), 7.21(1H, d), 7.38(1H, d), 7.48(1H, d), 7.51(1H, d), 7.61(1H, d), 7.75(1H, s), 8.12(1H, s), 8.57(1H, d), 9.09(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.15(1H, s)

実施例 4

3-エチルー 4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {4-メチルー 3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、3-エチルー 4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {4-メチルー 3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 3) を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

黄色結晶 融点 253~255℃ (分解)

元素分析値 ($C_{30}H_{34}N_8O \cdot HCl \cdot 2.1 H_2O$ として)

計算値 (%) C:60.36 H: 6.62 N:18.77

実測値 (%) C:60.10 H: 6.31 N:18.75

実施例 5

4- (1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル) -3-トリフルオロメチルー N- {4-メチルー 3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、4- (1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル) -3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩 (参考例 7) の無水テトラヒドロフラン懸濁液を用いて製造した。ただし、反応は室温で 21 時間行った。

黄色結晶 融点 234~239℃ (分解)

1H -NMR (DMSO- d_6) δ : 2.18(3H, s), 2.24(8H, s), 2.40(3H, s), 6.45(1H, s), 7.24(1H, d), 7.26-7.54(3H, m), 8.14(1H, d), 8.20(1H, d), 8.27(1H, s), 8.58(1H, d), 9.12(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.42(1H, s)

実施例 6

4- (1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル) -3-トリフルオロメチルー N- {4-メチルー 3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4- (1-メチルピペリジン-4-イリデンメチル) -3-

トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例5)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点 202~206℃(分解)

元素分析値 ($C_{30}H_{28}F_3N_7O \cdot HCl \cdot H_2O$ として)

計算値(%) C:58.68 H:5.09 N:15.97

実測値(%) C:58.42 H:4.92 N:16.10

実施例 7

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例8)の無水テトラヒドロフラン懸濁液を用いて製造した。ただし、反応は室温で21時間行い、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 230~233℃(分解)

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.29(2H, t), 1.51(3H, d), 1.75(2H, t), 2.11(3H, s), 2.24(3H, s), 2.74(4H, d), 7.24(1H, d), 7.47(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.64(1H, d), 8.13(1H, d), 8.17(1H, d), 8.24(1H, s), 8.58(1H, d), 9.11(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.40(1H, s)

実施例 8

4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例7)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点 227~231℃(分解)

元素分析値 ($C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 0.5H_2O$ として)

計算値(%) C:59.35 H:5.31 N:16.15

実測値(%) C:59.02 H:5.20 N:16.08

実施例 9

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例11)を用いて製造した。ただし、反応は室温で終夜行い、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

淡黄色結晶 融点 187~191℃

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.63-1.82(2H, m), 1.83-2.03(2H, m), 2.12-2.40(2H, m), 2.18(3H, s), 2.23(3H, s), 2.40-2.60(2H, m), 4.77(1H, qn), 7.22(1H, d), 7.43(1H, s), 7.48(1H, s), 7.51(1H, d), 8.11(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.58(1H, d), 9.08(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.26(1H, s)

実施例 10

4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベン

ズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-(1-メチルピペリジン-4-イルオキシ)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例 9)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスはエタノール-ジイソプロピルエーテルを加えて結晶化した。

黄色結晶 融点 275℃以上

元素分析値 ($C_{29}H_{28}F_3N_7O_2 \cdot HCl \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値 (%) C:57.53 H:4.93 N:16.19

実測値 (%) C:57.34 H:4.99 N:16.05

実施例 11

3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、3, 5-ジクロロ-4-((S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 塩酸塩(参考例 6)を用いて製造した。ただし、反応は室温で 66 時間行い、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、得られた粗結晶を酢酸エチルで洗浄した。

黄色結晶 融点 215~223℃(分解)

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.60(1H, m), 1.80(1H, m), 1.99(6H, s), 2.24(3H, s), 2.41-2.78(5H, m), 3.84(2H, s), 7.23(1H, d), 7.45(1H, dd), 7.49(1H, d), 8.01(2H, s), 8.13(1H, d), 8.58(1H, d), 9.10(1H, s), 9.31(1H, s), 9.46(2H, s), 10.38(1H, s)

実施例 12

(-)-3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、3, 5-ジクロロ-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例 11)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスは酢酸エチル-エタノールを加えて結晶化した。

黄土色結晶 融点 161~170℃(分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -10.03° (c=0.538, メタノール)

元素分析値 ($C_{29}H_{30}Cl_2N_8O \cdot HCl \cdot 0.06CH_3CO_2C_2H_5 \cdot 1.7H_2O$ として)

計算値 (%) C:54.04 H:5.09 N:17.24

実測値 (%) C:54.41 H:5.56 N:16.94

実施例 13

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、3-[4-(5-ブromoピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例 19)、及び 3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)ベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例 3)を用いて製造した。ただし、反応は室温で 17 時間行い、粗生成物はシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。

淡黄色結晶 融点 168~171℃

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.15(3H, s), 2.23(3H, s), 2.37(3H, br), 3.50(2H, s), 3.86(3H, s), 7.21(1H, d), 7.41-7.57(5H, m), 8.15(1H, d), 8.55(1H, d), 8.74(1H, t), 8.83(1H, d), 9.05(1H, s), 9.28(1H, d), 10.15(1H, s)

実施例 14

3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、3-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド(実施例 13)を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスは酢酸エチルを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点 168~169℃(分解)

元素分析値 ($C_{30}H_{32}BrN_7O_2 \cdot HCl \cdot 0.3CH_3CO_2C_2H_5 \cdot 0.6H_2O$ として)

計算値(%) C:55.42 H:5.46 N:14.50

実測値(%) C:55.42 H:5.45 N:14.11

実施例 15

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例 5)を用いて製造した。ただし、反応は室温で 20 時間行い、粗生成物はメタノールで熱洗浄し、次いでジエチルエーテルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 240~244℃(分解)

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 0.98(3H, t), 2.23(3H, s), 2.31(2H, q), 2.41(8H, br), 3.67(2H, s), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.92(1H, d), 8.13(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.10(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.41(1H, s)

実施例 16

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例 15)を用いて製造した。

微黄色結晶 融点 256~259℃(分解)

元素分析値 ($C_{30}H_{31}F_3N_8O \cdot HCl$ として)

計算値(%) C:58.77 H:5.26 N:18.28

実測値(%) C:59.47 H:5.32 N:18.19

実施例 17

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例 19)、及び 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例 5)を用いて製造した。ただし、反応は室温で 24 時間行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られたアモルファスは、クロロホルム-ジエチルエーテル(1:1)を加えて結晶化した。

微黄色結晶 融点 178~179℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98(3H, t), 2.24(3H, s), 2.31(2H, q), 2.41(8H, br), 3.67(2H, s), 7.22(1H, d), 7.44(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.92(1H, d), 8.20(1H, t), 8.25(2H, s), 8.56(1H, d), 8.73(1H, t), 8.82(1H, d), 9.05(1H, s), 9.27(1H, d), 10.41(1H, s)

実施例 18

4- (4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N- {3- [4- (5-ブロモピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルアミノ] -4-メチルフェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4- (4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N- {3- [4- (5-ブロモピリジン-3-イル) ピリミジン-2-イルアミノ] -4-メチルフェニル} ベンズアミド (実施例 17) を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスはエタノールで結晶化した。

微黄色結晶 融点 166 ~ 172 °C (分解)

元素分析値 ($\text{C}_{31}\text{H}_{31}\text{BrF}_3\text{N}_7\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) C:53.19 H: 4.75 N:14.01

実測値 (%) C:52.89 H: 4.79 N:14.05

実施例 19

3-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、3-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) ベンゾイルクロリド 二塩酸塩 (参考例 4) を用いて製造した。ただし、反応は室温で 18 時間行った。

微黄色結晶 融点 210 ~ 227 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.15(3H, s), 2.23(3H, s), 2.39(8H, br), 3.61(2H, s), 7.22(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.62(1H, d), 7.90(1H, dd), 8.00(1H, d), 8.12(1H, d), 8.57(1H, d), 9.10(1H, s), 9.30(1H, s), 9.45(2H, s), 10.29(1H, s)

実施例 20

3-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、3-クロロ-4- (4-メチルピペラジン-1-イルメチル) -N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 19) を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスはエタノールで結晶化した。

微黄色結晶 融点 197 ~ 200 °C

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{29}\text{ClN}_8\text{O} \cdot \text{HCl}$ として)

計算値 (%) C:59.47 H: 5.35 N:19.81

実測値 (%) C:59.73 H: 5.38 N:19.90

実施例 21

3-フルオロメチル-4- (1-メチルピペリジン-4-イルメチル)-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、3-フルオロメチル-4- (1-メチルピペリジン-4-イルメチル) ベンゾイルクロリド 塩酸塩 (参考例 10) を用いて製造した。ただし、反応は室温で 3 日間行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られたアモルファスは、酢酸エチルで結晶化した。

淡黄色結晶 融点 162 ~ 164 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.14-1.37(1H, m), 1.38-1.57(2H, m), 1.75(2H, t), 2.11(3H, s), 2.23(3H, s), 2.60-2.78(4H, m), 3.23-3.56(2H, m), 5.43(1H, s), 5.67(1H, s), 7.22(1H, d), 7.38(1H, d), 7.45-7.53(2H, m), 7.91(1H, d), 7.98(1H, s), 8.11(1H, s), 8.57(1H, d), 9.10(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.23(1H, s)

実施例 22

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 22)、及び 4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩 (参考例 2) を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 277°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.16(3H, s), 2.24(3H, s), 2.40(8H, br), 3.67(2H, s), 7.10-7.23(3H, m), 7.42(1H, dd), 7.91(1H, d), 8.06(1H, d), 8.17-8.25(3H, m), 8.40(1H, s), 9.17(2H, s), 9.27(1H, s), 10.38(1H, s)

実施例 23

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド (実施例 22) を用いて製造した。

無色結晶 融点 203~206°C (分解)

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{F}_3\text{N}_7\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 0.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) C:59.71 H:5.28 N:16.25

実測値 (%) C:59.52 H:5.34 N:16.37

実施例 24

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 1 と同様の方法で、4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 22)、及び 4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩 (参考例 5) を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 256~258°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.98(3H, t), 2.24(3H, s), 2.31(2H, q), 2.41(8H, br), 3.67(2H, s), 7.13-7.23(3H, m), 7.42(1H, d), 7.92(1H, d), 8.05(1H, d), 8.20-8.24(3H, m), 8.41(1H, s), 9.17(2H, s), 9.27(1H, s), 10.39(1H, s)

実施例 25

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド (実施例 24) を用いて製造した。

無色結晶 融点 254~256℃ (分解)

元素分析値 ($C_{31}H_{32}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ として)

計算値 (%) C:59.77 H: 5.53 N:15.74

実測値 (%) C:59.63 H: 5.34 N:15.63

実施例 26

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 23) 200mg をアセトニトリル 4ml に懸濁させ、4-(ジメチルアミノ)ピリジン 78.8mg、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン 484 μ l を順次添加し、氷冷攪拌下、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩 (参考例 5) 383mg を加え、室温で 2 時間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで 3 回抽出、有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、目的化合物 93mg を微黄色結晶として得た。

融点 227~229℃ (分解)

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 0.98(3H, t), 2.23(3H, s), 2.32(2H, q), 2.41(8H, br), 3.67(2H, s), 7.08(1H, dd), 7.12(1H, s), 7.20(1H, d), 7.42(1H, dd), 7.53(1H, dd), 7.92(1H, d), 8.06(1H, d), 8.08-8.25(4H, m), 8.32(1H, s), 8.65(1H, dd), 8.92(1H, d), 10.38(1H, s)

実施例 27

4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド (実施例 26) を用いて製造した。

無色結晶 融点 230~235℃ (分解)

元素分析値 ($C_{32}H_{33}F_3N_6O \cdot HCl$ として)

計算値 (%) C:62.89 H: 5.61 N:13.75

実測値 (%) C:63.30 H: 5.70 N:13.65

実施例 28

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 26 と同様の方法で、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩 (参考例 2) を用いて製造した。ただし、抽出はクロロホルムで 5 回行い、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

微黄色結晶 融点 241~242℃ (分解)

元素分析値 ($C_{31}H_{31}F_3N_6O \cdot 0.4H_2O$ として)

計算値 (%) C:65.57 H: 5.64 N:14.80

実測値 (%) C:65.31 H: 5.70 N:14.90

実施例 29

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

ド メタンスルホン酸塩

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例28) 1.21gをメタノール20mlに懸濁させ、メタンスルホン酸140 μ lを添加後、加熱還流した。不溶物を熱時濾過により濾去し、濾液の溶媒を減圧留去した。残留物にイソプロパノールを加えて結晶化、濾取して目的化合物1.33gを微黄色結晶として得た。

融点 189~191 $^{\circ}$ C

元素分析値 ($C_{31}H_{31}F_3N_6O \cdot CH_3SO_3H \cdot 0.3H_2O$ として)

計算値(%) C:58.05 H:5.42 N:12.69

実測値(%) C:58.05 H:5.30 N:12.71

実施例30

4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]アニリン(参考例20)、及び4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例2)を用いて製造した。ただし、反応は室温で92時間行い、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

無色結晶 融点 253~254 $^{\circ}$ C(分解)

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.16(3H, s), 2.23(3H, s), 2.38(8H, br), 3.68(2H, s), 7.21(1H, d), 7.28(1H, d), 7.54(2H, m), 7.92(1H, d), 7.94(1H, d), 8.23(1H, d), 8.25(1H, s), 8.37(1H, ddd), 8.64(1H, d), 8.69(1H, dd), 9.20(2H, t), 10.45(1H, s)

実施例31

4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(3-ピリジル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例30)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点 190~194 $^{\circ}$ C(分解)

元素分析値 ($C_{30}H_{30}F_3N_7O \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

計算値(%) C:56.03 H:5.64 N:15.25

実測値(%) C:55.67 H:5.76 N:15.11

実施例32

4-(1-メチルピペラジン-4-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[6-(5-ピリミジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例1と同様の方法で、4-メチル-3-[6-(5-ピリミジニル)ピリミジン-4-イルアミノ]アニリン(参考例21)、及び4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチルベンゾイルクロリド 二塩酸塩(参考例2)を用いて製造した。ただし、反応は室温で17時間行い、得られた粗結晶は酢酸エチルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 257~267 $^{\circ}$ C(分解)

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.16(3H, s), 2.23(3H, s), 2.40(8H, br), 3.68(2H, s), 7.26-7.31(2H, m), 7.55(1H, dd), 7.92(1H, d), 7.93(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.67(1H, d), 9.

31(1H, s), 9.34(1H, s), 9.37(2H, s), 10.46(1H, s)

実施例 3 3

4-〔1-メチルピペラジン-4-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル-N-〔4-メチル-3-〔6-(5-ピリミジニル)ピリミジン-4-イルアミノ〕フェニル〕ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-〔1-メチルピペラジン-4-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル-N-〔4-メチル-3-〔6-(5-ピリミジニル)ピリミジン-4-イルアミノ〕フェニル〕ベンズアミド (実施例 3 2) を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノール、ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点 203~207℃ (分解)

元素分析値 (C₂₉H₂₉F₃N₈O · HCl · 4H₂O として)

計算値 (%) C:51.90 H: 5.71 N:16.70

実測値 (%) C:52.50 H: 5.68 N:16.24

実施例 3 4

4-〔4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル-N-〔4-メチル-3-〔4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ〕フェニル〕ベンズアミド

アルゴン雰囲気下、4-〔4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル安息香酸 (参考例 1 4) 1.71 g を無水 N, N-ジメチルホルムアミド 14 ml に溶解し、ヨウ化 2-クロロ-1-メチルピリジニウム 1.56 g を添加し、室温で 10 分攪拌した。4-メチル-3-〔4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ〕アニリン (参考例 1 8) 1.50 g、N, N-ジイソプロピル-N-エチルアミン 1.13 ml を順次添加後、室温で 1 時間攪拌した。反応液に水 300 ml を加え、酢酸エチルで抽出し、水層に飽和炭酸水素ナトリウム 200 ml を加え酢酸エチルでさらに抽出した。有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残渣をカラムクロマトグラフィーで精製し、粗結晶をジエチルエーテル-酢酸エチルで洗浄して、目的化合物 1.68 g を微黄色結晶として得た。

融点 207~209℃ (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.23(3H, s), 2.25-2.62(9H, m), 2.68(1H, t), 3.67(2H, s), 4.40(1H, t), 4.64(1H, t), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.92(1H, s), 8.12(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.42(1H, s)

実施例 3 5

4-〔4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル-N-〔4-メチル-3-〔4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ〕フェニル〕ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-〔4-(2-フルオロエチル)ピペラジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロメチル-N-〔4-メチル-3-〔4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ〕フェニル〕ベンズアミド (実施例 3 4) を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はエタノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 213~233℃ (分解)

元素分析値 (C₃₀H₃₀F₄N₈O · HCl · 0.2H₂O として)

計算値 (%) C:56.77 H: 4.99 N:17.66

実測値 (%) C:56.62 H: 4.99 N:17.77

実施例 3 6

4-〔4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル〕-3-トリフルオロ

メチルーN- {4-メチルー3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程 1

4-[4-[2-(t-ブチルジメチルシラノキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルーN-{4-メチルー3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 34 と同様の方法で、4-[4-[2-(t-ブチルジメチルシラノキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸 (参考例 15) を用いて製造した。ただし、カラムクロマトグラフィー精製により得られたアモルファスは、ジエチルエーテル-酢酸エチルで結晶化した。

淡黄色結晶 融点 193~198℃ (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 0.09(6H, s), 0.88(9H, s), 2.24(3H, s), 2.30-3.65(10H, m), 3.79(2H, s), 3.91(2H, s), 7.25(1H, d), 7.47(1H, dd), 7.53(1H, d), 7.92(1H, d), 8.14(1H, d), 8.27(1H, d), 8.29(1H, s), 8.59(1H, s), 9.12(1H, s), 9.30(1H, s), 9.47(2H, s), 10.44(1H, s)

工程 2

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルーN-{4-メチルー3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程 1 で得られた 4-[4-[2-(t-ブチルジメチルシラノキシ)エチル]ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルーN-{4-メチルー3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 2.03 g を無水テトラヒドロフラン 25 ml に溶解し、氷水冷下撹拌した。ふっ化テトラブチルアンモニウム (1 M テトラヒドロフラン溶液) 5.74 ml を添加し、5 分撹拌後、室温で 22 時間撹拌した。反応液に酢酸エチルを加えて希釈し、水で洗浄した。洗浄した水層は、酢酸エチルで 4 回抽出し、有機層を合わせて無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 890 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 188~192℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.23(3H, s), 2.38(2H, t), 2.43(8H, br), 3.48(2H, q), 3.66(2H, s), 4.40(1H, t), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.92(1H, d), 8.12(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, d), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.42(1H, s)

実施例 37

4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルーN-{4-メチルー3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルーN-{4-メチルー3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド (実施例 36) を用いて製造した。

微黄色結晶 融点 248~255℃ (分解)

元素分析値 (C₃₀H₃₁F₃N₈O₂ · HCl · 0.2H₂O として)

計算値 (%) C:56.95 H:5.16 N:17.71

実測値 (%) C:56.80 H:5.06 N:17.71

実施例 38

(+)-4-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチルーN-{4-メチルー3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

工程 1

4-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 34 と同様の方法で、4-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例 12)を用いて製造した。ただし、反応後処理は、反応液に水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え攪拌後、析出晶を濾取し、水で洗浄した。

黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{DMSO-d}_6) \delta$: 1.50-2.06(2H, m), 2.10(6H, s), 2.24(3H, s), 2.41-2.85(5H, m), 3.79(2H, d), 7.24(1H, d), 7.48(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.90(1H, d), 8.14(1H, s), 8.23(1H, d), 8.25(1H, s), 8.58(1H, d), 9.11(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.43(1H, s)

工程 2

(+)-4-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、工程 1 で得られた 4-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はジイソプロピルエーテル、ジエチルエーテルで順次洗浄した。

淡黄色結晶 融点 178℃(分解)

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +9.75° (c=1.025, メタノール)

元素分析値 ($\text{C}_{30}\text{H}_{31}\text{F}_3\text{N}_8\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 1.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:56.29 H:5.51 N:17.51

実測値(%) C:56.11 H:5.43 N:17.60

実施例 39

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

工程 1

4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

実施例 34 と同様の方法で、4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例 13)、及び 3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルアニリン(参考例 19)を用いて製造した。

淡黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.48(9H, s), 2.37(3H, s), 2.44(4H, t), 3.46(4H, t), 3.72(2H, s), 7.12(1H, s), 7.18(1H, d), 7.23-7.27(2H, m), 7.94(1H, s), 7.98(1H, s), 8.05(1H, dd), 8.18(1H, s), 8.54(1H, d), 8.66-8.70(2H, m), 8.75(1H, d), 9.14(1H, d)

工程 2

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド

工程 1 で得られた 4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピリミジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド 214 mg にトリフルオ

ロ酢酸 1.5 ml を添加し、室温で 1 時間攪拌した。反応液に 10% 水酸化ナトリウム水溶液 10 ml を添加してアルカリ性 (pH 9) とし、酢酸エチルで 2 回抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下に溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、粗生成物をジエチルエーテル-酢酸エチルで結晶化させ、目的化合物 99 mg を淡黄色結晶として得た。

融点 195 ~ 197 °C (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.24(3H, s), 2.33(4H, br), 2.71(4H, br), 3.64(2H, s), 7.22(1H, d), 7.45(1H, d), 7.51(1H, d), 7.94(1H, d), 8.22(3H, d), 8.55(1H, d), 8.73(1H, s), 8.81(1H, s), 9.05(1H, s), 9.27(1H, s), 10.40(1H, s)

実施例 40

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブ
ロモピリジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズ
アミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{3-[4-(5-ブ
ロモピリジン-3-イル)ピリジン-2-イルアミノ]-4-メチルフェニル}ベンズアミド (実施例 39) を用いて製造した。ただし、得られた
アモルファスは、クロロホルム-ジエチルエーテル-メタノールを加えて結晶化した。

微黄色結晶 融点 176 ~ 182 °C (分解)

元素分析値 (C₂₉H₂₇BrF₃N₇O · HCl · 1.5 H₂O として)

計算値 (%) C:50.48 H:4.53 N:14.21

実測値 (%) C:50.25 H:4.21 N:13.91

実施例 41

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[
4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程 1

4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオ
ロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]
フェニル}ベンズアミド

実施例 34 と同様の方法で、4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-
イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸 (参考例 13)、及び 4-メチル-3-
[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]アニリン (参考例 23) を用いて製
造した。ただし、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製により得られた粗結晶は、n
-ヘキサン-酢酸エチルで再結晶した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.48(9H, s), 2.37(3H, s), 2.44(4H, t), 3.46(4H, t), 3.72(2H, s), 7.1
2(1H, s), 7.18(1H, d), 7.23-7.27(2H, m), 7.94(1H, s), 7.98(1H, s), 8.05(1H, dd), 8.18(
1H, s), 8.54(1H, d), 8.66-8.70(2H, m), 8.75(1H, d), 9.14(1H, d)

工程 2

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[
4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 39 (工程 2) と同様の方法で、工程 1 で得られた 4-[4-(t-ブトキシカ
ルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル
-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用
いて製造した。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.45(9H, s), 2.32(3H, s), 2.40(4H, t), 3.43(4H, t), 3.67(2H, s), 6.9
6(1H, dd), 7.08(1H, s), 7.23(2H, s), 7.38(1H, dd), 7.73(1H, s), 7.89(1H, d), 7.95-8.15
(3H, m), 8.22(1H, d), 8.40(1H, d), 8.64(1H, dd), 8.89(1H, d)

実施例 42

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド (実施例 4 1) を用いて製造した。ただし、得られたアモルファスは、イソプロパノールを加えて結晶化した。

淡黄色結晶 融点 190~195℃ (分解)

元素分析値 ($C_{30}H_{29}F_3N_6O \cdot HCl \cdot 0.36(CH_3)CHOH \cdot 1.9H_2O$ として)

計算値 (%) C:57.64 H: 5.89 N:13.40

実測値 (%) C:58.02 H: 5.47 N:12.97

実施例 4 3

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

工程 1

4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 3 4 と同様の方法で、4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸 (参考例 1 3) を用いて製造した。

微黄色結晶 融点 182~186℃ (分解)

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.47(9H, s), 2.36(3H, s), 2.43(4H, t), 3.45(4H, t), 3.71(2H, s), 7.09(1H, s), 7.18(1H, d), 7.23(1H, d), 7.95(1H, d), 8.00-8.20(2H, m), 8.14(1H, s), 8.56(1H, d), 8.65(1H, s), 9.30(1H, s), 9.42(2H, s)

工程 2

4-(1-ピペラジニルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド トリフルオロ酢酸塩

工程 1 で得られた 4-[4-(t-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 1.54 g にトリフルオロ酢酸 15 ml を添加し、室温で 1 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残留物を NH シリカゲルカラムクロマトグラフィー (Chromatorex (富士シリシア)、クロロホルム→クロロホルム/メタノール (10/1)) で精製し、得られたアモルファスを酢酸エチルで結晶化させ、目的化合物を 1.23 g 得た。

淡黄色結晶 融点 199~202℃ (分解)

元素分析値 ($C_{28}H_{27}F_3N_8O \cdot CF_3CO_2H \cdot 2H_2O$ として)

計算値 (%) C:51.58 H: 4.62 N:16.04

実測値 (%) C:51.71 H: 4.26 N:16.13

実施例 4 4

4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程 1

4-[4-(t-ブトキシカルボニル)-3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 3 4 と同様の方法で、4-[1-(t-ブトキシカルボニル)-2-カルバモイ

ルピペラジン-4-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例16)を用いて製造した。ただし、反応は室温で6時間行った。

淡黄色結晶 融点 206~209℃(分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.38(9H, s), 1.99-2.35(3H, m), 2.24(3H, s), 2.75(1H, br), 3.15-3.46(1H, m), 3.51-3.80(3H, m), 4.32(1H, br), 7.06(1H, s), 7.24(1H, d), 7.26(1H, s), 7.48(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.92(1H, d), 8.14(1H, d), 8.22(1H, d), 8.27(1H, s), 8.58(1H, d), 9.12(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.44(1H, s)

工程 2

4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程1で得られた4-[4-(*t*-ブトキシカルボニル)-3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 1.52g にトリフルオロ酢酸 6.0ml を添加し、室温で1時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、目的化合物 963mg を淡黄色結晶として得た。

融点 235~238℃

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 2.00-2.92(6H, m), 2.24(3H, s), 3.19(1H, d), 3.66(2H, s), 7.08(1H, s), 7.24(2H, d), 7.47(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.95(1H, d), 8.14(1H, s), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.58(1H, d), 9.12(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.44(1H, s)

実施例 45

4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(3-カルバモイルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例44)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 205~208℃

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{28}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_2 \cdot \text{HCl} \cdot 1.3\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値(%) C:53.47 H:4.89 N:19.35

実測値(%) C:53.11 H:4.92 N:19.79

実施例 46

(-)-4-((S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程 1

4-[(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-[(S)-3-(*t*-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル安息香酸(参考例17) 800mg を無水N,N-ジメチルホルムアミド 7ml に溶解し、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン 0.67ml、1H-ベンゾトリアゾール-1-イルオキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP) 1.00g を順次添加後、室温で30分攪拌した。4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]アニリン(参考例18)を添加し、室温で18時間攪拌した。反応液を水で薄め、酢酸エチル

で抽出し、有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水で順次洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 453 mg を淡黄色アモルファスとして得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.46(9H, s), 1.82-2.10(1H, m), 2.34(3H, s), 2.51-2.69(1H, m), 3.18-3.30(2H, m), 4.24(1H, q), 4.60(1H, d), 4.79(1H, d), 5.35(1H, d), 7.12-7.26(4H, m), 7.46(1H, d), 8.02(1H, d), 8.18(1H, s), 8.42(1H, s), 8.55(1H, d), 8.63(1H, s), 9.28(1H, s), 9.41(2H, s)

工程 2

(一) -4- [(S)-3-アミノ-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]} フェニル} ベンズアミド

工程 1 で得られた 4-[(S)-3-(ϵ -ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]} フェニル} ベンズアミド 439 mg にトリフルオロ酢酸 2.0 ml を添加し、室温で 1 時間攪拌した。トリフルオロ酢酸を減圧留去後、残渣を水に溶解し、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした後、クロロホルムで 2 回抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥、溶媒を減圧留去後、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製した。得られたアモルファスに酢酸エチルを加えて結晶化、濾取し、目的化合物 244 mg を黄色結晶として得た。

融点 156~159°C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -26.13° (c=0.352, メタノール)

元素分析値 ($\text{C}_{28}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{N}_8\text{O} \cdot 0.5\text{CH}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) C:58.53 H:4.91 N:18.20

実測値 (%) C:58.99 H:4.88 N:17.76

実施例 47

4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]} フェニル} ベンズアミド

4-(プロモメチル)-3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]} フェニル} ベンズアミド (参考例 31) 6.00 g の無水 N, N-ジメチルホルムアミド 60 ml 溶液に、(S)-(一)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン 1.51 g、炭酸カリウム 1.83 g を添加し、室温で 14 時間攪拌した。反応液に、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、淡黄色結晶 4.57 g を得た。

融点 179~183°C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.50-1.80(1H, m), 1.80-2.00(1H, m), 2.09(6H, s), 2.23(3H, s), 2.30-2.90(5H, m), 3.73(1H, d), 3.83(1H, d), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.89(1H, d), 8.13(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.46(2H, s), 10.41(1H, s)

実施例 48

(一) -4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]} フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で 4-[(S)-3-(ジメチルアミノ)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]} フェニル} ベンズアミド (実施例 47) を用いて製造し

た。ただし、得られた粗結晶はイソプロパノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 154 ~ 158 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -10.25° (c=0.546, メタノール)

元素分析値 ($C_{30}H_{31}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 2.5H_2O$ として)

計算値 (%) C:54.75 H: 5.67 N:17.03

実測値 (%) C:54.72 H: 5.38 N:16.96

実施例 49

4 - (3 - カルバモイル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロ
メチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミ
ノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 47 と同様の方法で、1 - メチルピペラジン - 2 - カルボキサミド 二塩酸塩 (参考例 24) を用いて製造した。但し、炭酸カリウムは原料に対し 10 当量用いた。

微黄色結晶 融点 248 ~ 253 °C

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 2.00-2.90(7H, m), 2.15(3H, s), 2.23(3H, s), 3.69(2H, br), 7.10(1H, br), 7.21(1H, br), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.91(1H, d), 8.12(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.10(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.43(1H, s)

実施例 50

4 - (3 - カルバモイル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロ
メチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミ
ノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4 - (3 - カルバモイル - 4 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 49) を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 203 ~ 208 °C

元素分析値 ($C_{30}H_{30}F_3N_9O_2 \cdot HCl \cdot 1.7H_2O$ として)

計算値 (%) C:53.56 H: 5.15 N:18.74

実測値 (%) C:53.53 H: 4.98 N:18.46

実施例 51

4 - [(S) - 2 - (1 - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - ト
リフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2
- イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 47 と同様の方法で、(S) - (+) - 2 - (1 - ピロリジニルメチル) ピロリジンを用いて製造した。

微黄色結晶 融点 147 ~ 152 °C (分解)

1H -NMR(DMSO- d_6) δ : 1.85-2.85(17H, m), 2.23(3H, s), 3.57(1H, d), 4.39(1H, d), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.94(1H, d), 8.12(1H, d), 8.21(1H, d), 8.23(1H, s), 8.57(1H, d), 9.10(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.40(1H, s)

実施例 52

(-) - 4 - [(S) - 2 - (1 - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - イルメチル]
- 3 - トリフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミ
ジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4 - [(S) - 2 - (1 - ピロリジニルメチル) ピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 51) を用

いて製造した。

淡黄色アモルファス

$[\alpha]_D^{20}$: -11.00° (c=0.509, メタノール)

元素分析値 (C₃₃H₃₅F₃N₈O·HCl·0.5H₂Oとして)

計算値 (%) C:59.86 H: 5.63 N:16.92

実測値 (%) C:59.66 H: 5.89 N:16.61

実施例 5 3

4- [3- (ジメチルアミノメチル) アゼチジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 4 7と同様の方法で、3- (ジメチルアミノメチル) アゼチジン 二塩酸塩 (参考例 2 5) を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し 5 当量用いた。

黄色結晶 融点 174~181℃ (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.09(6H, s), 2.23(3H, s), 2.42(2H, d), 2.50-2.70(1H, m), 2.81(2H, t), 3.30-3.50(2H, m), 3.77(2H, s), 7.23(1H, d), 7.48(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.82(1H, d), 8.12(1H, d), 8.21(1H, d), 8.23(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.41(1H, s)

実施例 5 4

4- [3- (ジメチルアミノメチル) アゼチジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2と同様の方法で、4- [3- (ジメチルアミノメチル) アゼチジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 5 3) を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 142~152℃ (分解)

元素分析値 (C₃₀H₃₁F₃N₈O·HCl·H₂Oとして)

計算値 (%) C:57.10 H: 5.43 N:17.76

実測値 (%) C:57.41 H: 5.79 N:17.53

実施例 5 5

4- ((S) -3-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 4 7と同様の方法で、(S) - (+) -2-メチルピペラジンをを用いて製造した。

黄色結晶 融点 193~196℃

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 1.03(3H, d), 1.80(1H, t), 2.00-2.30(1H, m), 2.37(3H, s), 2.73(2H, d), 2.80-3.00(3H, m), 3.69(2H, s), 7.08(1H, s), 7.20(1H, d), 7.21-7.30(2H, m), 7.85(1H, s), 7.98(1H, d), 8.05(1H, d), 8.15(1H, s), 8.58(1H, d), 8.67(1H, s), 9.32(1H, s), 9.43(2H, s)

実施例 5 6

(+) -4- ((R) -3-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

工程 1

4- ((R) -3-メチルピペラジン-1-イルメチル) -3-トリフルオロメチル-N-

— {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド

実施例 47 と同様の方法で、(R) - (—) - 2-メチルピペラジンをを用いて製造した。

淡黄色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.90(3H, d), 1.64(1H, t), 1.80-2.10(2H, m), 2.24(3H, s), 2.50-2.90(5H, m), 3.63(2H, s), 7.24(1H, d), 7.47(1H, dd), 7.52(1H, d), 7.94(1H, d), 8.14(1H, d), 8.23(1H, d), 8.25(1H, s), 8.58(1H, d), 9.12(1H, s), 9.30(1H, s), 9.47(2H, s), 10.42(1H, s)

工程 2

(+) - 4 - ((R) - 3-メチルピペラジン-1-イルメチル) - 3-トリフルオロメチル-N - {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、工程 1 で得られた 4 - ((R) - 3-メチルピペラジン-1-イルメチル) - 3-トリフルオロメチル-N - {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミドを用いて製造した。

黄色結晶 融点 254 ~ 258 °C

$[\alpha]_D^{20}$: +9.63° (c=0.498, メタノール)

元素分析値 (C₂₉H₂₉F₃N₈O · HCl · 0.3C₂H₅OH · H₂O として)

計算値 (%) C:55.85 H: 5.46 N:17.97

実測値 (%) C:55.93 H: 5.33 N:18.08

実施例 57

(-) - 4 - [(S) - 3 - (N, N-ジエチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル-N - {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

工程 1

4 - [(S) - 3 - (N, N-ジエチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル-N - {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド

実施例 47 と同様の方法で、(S) - 3 - (N, N-ジエチルアミノ) ピロリジン 二塩酸塩 (参考例 26) を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し 6 当量用いた。

淡黄色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 0.93(6H, t), 1.50-1.80(1H, m), 1.80-2.10(1H, m), 2.24(3H, s), 2.30-2.80(9H, m), 3.74(1H, d), 3.82(1H, d), 7.24(1H, d), 7.47(1H, d), 7.52(1H, d), 7.89(1H, d), 8.14(1H, d), 8.23(1H, d), 8.25(1H, s), 8.58(1H, d), 9.11(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.42(1H, s)

工程 2

(-) - 4 - [(S) - 3 - (N, N-ジエチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル-N - {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、工程 1 で得られた 4 - [(S) - 3 - (N, N-ジエチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] - 3-トリフルオロメチル-N - {4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル} ベンズアミドを用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 200 ~ 202 °C

$[\alpha]_D^{20}$: -9.74° (c=0.513, メタノール)

元素分析値 (C₃₂H₃₅F₃N₈O · HCl · 2.5H₂O として)

計算値 (%) C:56.01 H: 6.02 N:16.33

実測値 (%) C:56.27 H: 5.94 N:15.96

実施例 58

(一) -4- [(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

工程 1

4-[(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 47と同様の方法で、(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン 塩酸塩(参考例 27)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し 3.8 当量用いた。

黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 1.60-2.90(5H, m), 1.90-2.20(1H, m), 2.30-2.90(9H, m), 2.37(3H, s), 3.85(2H, s), 7.08(1H, s), 7.19(1H, d), 7.20-7.30(2H, m), 7.87(1H, s), 7.95(1H, d), 8.01(1H, d), 8.14(1H, s), 8.58(1H, d), 8.64(1H, s), 9.32(1H, s), 9.43(2H, s)

工程 2

(一) -4- [(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2と同様の方法で、工程 1で得られた 4-[(S)-3-(1-ピロリジニル)ピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミドを用いて製造した。

黄色結晶 融点 168~171℃

$[\alpha]_D^{20}$: -12.20° (c=1.016, メタノール)

元素分析値 (C₃₂H₃₃F₃N₈O·HCl·3H₂Oとして)

計算値 (%) C:55.45 H: 5.82 N:16.17

実測値 (%) C:55.44 H: 5.48 N:16.06

実施例 59

(一) -4- [(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

工程 1

4-[(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

実施例 47と同様の方法で、(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン 二塩酸塩(参考例 28)を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し 5 当量用いた。

淡黄色結晶

$^1\text{H-NMR}(\text{CDCl}_3) \delta$: 2.26(6H, s), 2.33-2.46(1H, m), 2.36(3H, s), 2.61-3.00(4H, m), 3.33(3H, s), 3.73-3.80(3H, m), 7.09(1H, s), 7.19(1H, d), 7.25(2H, d), 7.94-8.06(3H, m), 8.15(1H, s), 8.57(1H, d), 8.65(1H, s), 9.31(1H, s), 9.42(2H, s)

工程 2

(一) -4- [(3R, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メトキシピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2と同様の方法で、工程 1で得られた 4-[(3R, 4R)-3-(ジメチルア

ミノ) - 4 - メトキシピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミドを用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 164 ~ 168 °C

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ : 2.24(3H, s), 2.66-3.06(4H, m), 2.75(3H, s), 2.79(3H, s), 3.27(3H, s), 3.55-3.70(1H, m), 3.84(2H, s), 4.15-4.30(1H, m), 7.24(1H, d), 7.46(1H, d), 7.53(1H, d), 7.91(1H, d), 8.16(1H, s), 8.27(1H, d), 8.29(1H, s), 8.58(1H, d), 9.12(1H, s), 9.30(1H, s), 9.46(2H, s), 10.47(1H, s), 11.01(1H, br)

[α]_D²⁰ : -278.64° (c=0.295, メタノール)

元素分析値 (C₃₁H₃₃F₃N₈O₂ · HCl · 5 · 6H₂Oとして)

計算値 (%) C:50.05 H: 6.12 N:15.06

実測値 (%) C:50.32 H: 5.73 N:14.31

実施例 60

(-) - 4 - [(2 R, 4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

工程 1

4 - [(2 R, 4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 47 と同様の方法で、(2 R, 4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルピロリジン 二塩酸塩 (参考例 29) を用いて製造した。ただし、炭酸カリウムは原料に対し 5 当量用いた。

淡黄色結晶

¹H-NMR(CDCl₃) δ : 1.16(3H, d), 1.51(1H, m), 2.06-2.35(2H, m), 2.20(6H, s), 2.35(3H, s), 2.61-2.89(2H, m), 2.99(1H, dd), 3.49 (1H, dd), 4.07(1H, d), 7.09(1H, s), 7.18(1H, d), 7.23-7.29(2H, m), 8.00-8.06(3H, m), 8.14(1H, s), 8.56(1H, d), 8.63(1H, s), 9.31(1H, s), 9.41(2H, s)

工程 2

(-) - 4 - [(2 R, 4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、工程 1 で得られた 4 - [(2 R, 4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミドを用いて製造した。

黄色結晶 融点 188 ~ 193 °C

[α]_D²⁰ : -51.87° (c=0.347, メタノール)

元素分析値 (C₃₁H₃₃F₃N₈O · HCl · 0.5C₂H₅OH · 2H₂Oとして)

計算値 (%) C:55.23 H: 6.13 N:16.62

実測値 (%) C:55.42 H: 6.10 N:16.96

実施例 61

4 - ((S) - 3 - アミノピペリジノメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

工程 1

4 - [(S) - 3 - (t - ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジ

シー-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 47 と同様の方法で、(S) - (ー) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン (Synthetic Communications, 1998, 28, 3919-3926) を用いて製造した。

淡黄色アモルファス

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.20-1.90 (4H, m), 1.43 (9H, s), 2.10-2.60 (3H, m), 2.33 (3H, s), 2.68 (1H, br), 3.64 (2H, s), 3.70 (1H, br), 4.89 (1H, br), 7.05-7.25 (4H, m), 7.86 (1H, d), 8.01 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.67 (1H, s), 9.29 (1H, s), 9.41 (2H, s)

工程 2

4 - ((S) - 3 - アミノピペリジノメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 46 (工程 2) と同様の方法で、工程 1 で得られた 4 - [(S) - 3 - (t-ブトキシカルボニルアミノ) ピペリジン - 1 - イルメチル] - 3 - トリフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミドを用いて製造した。ただし、抽出はクロロホルム-メタノール混液 (10:1) で行い、溶媒留去後得られた粗結晶はジエチルエーテルで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 163 ~ 167 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 0.90-2.90 (11H, m), 2.24 (3H, s), 3.59 (1H, d), 3.69 (1H, d), 7.24 (1H, d), 7.47 (1H, dd), 7.52 (1H, d), 7.94 (1H, d), 8.13 (1H, d), 8.22 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.58 (1H, d), 9.11 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.46 (2H, s), 10.42 (1H, s)

実施例 62

(+) - 4 - ((S) - 3 - アミノピペリジノメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4 - ((S) - 3 - アミノピペリジノメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 61) を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 193 ~ 199 °C

$[\alpha]_{\text{D}}^{20}$: +28.31° (c=0.438, メタノール)

元素分析値 ($\text{C}_{29}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{N}_8\text{O} \cdot \text{HCl} \cdot 2 \cdot \text{H}_2\text{O}$ として)

計算値 (%) C:54.69 H: 5.41 N:17.59

実測値 (%) C:54.33 H: 5.40 N:18.05

実施例 63

4 - [(S) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジノメチル] - 3 - トリフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

4 - ((S) - 3 - アミノピペリジノメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - {4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 61) 1.47 g のメタノール 30 ml 懸濁液に、酢酸 3 ml、37% ホルムアルデヒド水溶液 2 ml、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム 1.66 g を順次加え、室温で 14 時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えアルカリ性とし、酢酸エチルで 2 回抽出した。有機層を合わせて水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.62 g を淡黄色結晶として得た。

融点 160 ~ 162 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ : 1.00-1.30 (1H, m), 1.30-2.40 (6H, m), 2.15 (6H, s), 2.24 (3H, s), 2.69 (1H, d), 2.89 (1H, d), 3.68 (2H, s), 7.24 (1H, d), 7.48 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.93 (1H, d), 8.13 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.58 (1H, d), 9.11 (1H, s), 9.30 (1H, s), 9.46 (2H, s)

, s), 10.42(1H, s)

実施例 64

(+)-4-[(S)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジノメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-[(S)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジノメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 63) を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶は、アセトンで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 195~198℃

$[\alpha]_D^{20}$: +15.92° (c=0.314, メタノール)

元素分析値 (C₃₁H₃₃F₃N₈O·HCl·2H₂Oとして)

計算値 (%) C:56.15 H: 5.78 N:16.90

実測値 (%) C:55.45 H: 5.80 N:17.30

実施例 65

4-((3S, 4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

工程 1

4-[(3S, 4R)-3-(t-ブトキシカルボニル) アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 47 と同様の方法で、(3S, 4R)-3-(t-ブトキシカルボニル) アミノ-4-メチルピロリジン (Tetrahedron:Asymmetry, 1997, 8, 883-887) を用いて製造した。

微黄色結晶 融点 191~201℃

工程 2

4-((3S, 4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 46 (工程 2) と同様の方法で、工程 1 で得られた 4-[(3S, 4R)-3-(t-ブトキシカルボニル) アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミドを用いて製造した。ただし、抽出はクロロホルム-メタノール混液 (10:1) で行った。

淡黄色結晶 融点 148~155℃ (分解)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 1.00(3H, d), 1.65-1.85(1H, m), 2.10-2.40(2H, m), 2.23(3H, s), 2.60-2.90(3H, m), 3.71(1H, d), 3.83(1H, d), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.93(1H, d), 8.13(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.45(2H, s), 10.42(1H, s)

実施例 66

4-[(3S, 4R)-3-(ジメチルアミノ)-4-メチルピロリジン-1-イルメチル]-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 63 と同様の方法で、4-((3S, 4R)-3-アミノ-4-メチルピロリジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 65) を

用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 153 ~ 156 °C (分解)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.03(3H, d), 2.00-2.50(4H, m), 2.11(6H, s), 2.23(3H, s), 2.60-2.70(2H, m), 3.66(1H, d), 3.78(1H, d), 7.23(1H, d), 7.46(1H, dd), 7.51(1H, d), 7.89(1H, d), 8.13(1H, d), 8.22(1H, d), 8.24(1H, s), 8.57(1H, d), 9.11(1H, s), 9.29(1H, s), 9.46(2H, s), 10.41(1H, s)

実施例 67

(一) -4- [(3S, 4R) -3- (ジメチルアミノ) -4-メチルピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4- [(3S, 4R) -3- (ジメチルアミノ) -4-メチルピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド (実施例 66) を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 164 ~ 174 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -2.43° (c=0.493, メタノール)

元素分析値 (C₃₁H₃₃F₃N₈O · HCl · 0.5H₂Oとして)

計算値 (%) C:58.53 H: 5.55 N:17.62

実測値 (%) C:58.50 H: 5.73 N:17.38

実施例 68

(一) -4- [(S) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

工程 1

4- { (S) -3- [N- (t-ブトキシカルボニル) -N-メチルアミノ] ピロリジン-1-イルメチル} -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

実施例 47 と同様の方法で、(S) -3- [N- (t-ブトキシカルボニル) -N-メチルアミノ] ピロリジン (参考例 30) を用いて製造した。

黄色結晶

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ : 1.45(9H, s), 1.60-1.90(2H, m), 2.00-2.70(4H, m), 2.36(3H, s), 2.86(3H, s), 3.79(2H, s), 4.80(1H, br), 7.09(1H, s), 7.18(1H, d), 7.24(2H, s), 7.89(1H, d), 8.02(1H, s), 8.04(1H, d), 8.15(1H, s), 8.57(1H, d), 8.65(1H, s), 9.31(1H, s), 9.42(2H, s)

工程 2

(一) -4- [(S) -3- (メチルアミノ) ピロリジン-1-イルメチル] -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド

工程 1 で得られた 4- { (S) -3- [N- (t-ブトキシカルボニル) -N-メチルアミノ] ピロリジン-1-イルメチル} -3-トリフルオロメチル-N- {4-メチル-3- [4- (5-ピリミジニル) ピリミジン-2-イルアミノ] フェニル} ベンズアミド 0.99 g をジクロロメタン 15 ml に溶解し、トリフルオロ酢酸 10 ml を添加後、室温で 1 時間攪拌した。反応液を 20% 水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 0.70 g を肌色結晶として得た。

融点 142 ~ 149 °C (分解)

$[\alpha]_D^{20}$: -7.14° (c=1.007, メタノール)

元素分析値 ($C_{29}H_{29}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 0.6H_2O$ として)

計算値 (%) C:66.75 H: 5.31 N:19.54

実測値 (%) C:66.78 H: 5.30 N:19.37

実施例 69

(-) - 4 - ((S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフル
オロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イル
アミノ] フェニル } ベンズアミド 塩酸塩

工程 1

4 - ((S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチ
ル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ]
フェニル } ベンズアミド

実施例 63 と同様の方法で、4 - ((S) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル)
- 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミ
ジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミド (実施例 55) を用いて製造した。

黄色結晶

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.04(3H, d), 1.99(1H, t), 2.10-2.30(1H, m), 2.30(3H, s), 2.35(2H, d),
, 2.37(3H, s), 2.60-2.80(3H, m), 3.69(2H, s), 7.08(1H, s), 7.19(1H, d), 7.24(1H, s), 7
.27(1H, s), 7.87(1H, s), 7.97(1H, d), 8.05(1H, d), 8.14(1H, s), 8.58(1H, d), 8.65(1H, s)
, 9.32(1H, s), 9.43(2H, s)

工程 2

(-) - 4 - ((S) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフル
オロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イル
アミノ] フェニル } ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、工程 1 で得られた 4 - ((S) - 3, 4 - ジメチルピペラジ
ン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 -
ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミドを用いて製造した
。

黄色結晶 融点 187 ~ 193 °C

$[\alpha]_D^{20}$: -5.27° (c=0.379, メタノール)

元素分析値 ($C_{30}H_{31}F_3N_8O \cdot HCl \cdot 2.6H_2O$ として)

計算値 (%) C:54.60 H: 5.68 N:16.98

実測値 (%) C:54.46 H: 5.46 N:16.81

実施例 70

4 - ((R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフルオロメチ
ル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イルアミノ]
フェニル } ベンズアミド

実施例 63 と同様の方法で、4 - ((R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イルメチル)
- 3 - トリフルオロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミ
ジン - 2 - イルアミノ] フェニル } ベンズアミド (実施例 56 (工程 1)) を用いて製造
した。

黄色粉末 融点 246 ~ 249 °C (分解)

1H -NMR($CDCl_3$) δ : 1.04(3H, d), 1.99(1H, t), 2.10-2.30(1H, m), 2.30(3H, s), 2.35(2H, d),
, 2.36(3H, s), 2.60-2.80(3H, m), 3.69(2H, s), 7.08(1H, s), 7.19(1H, d), 7.24(2H, d), 7
.87-8.07(3H, m), 8.14(1H, s), 8.57(1H, d), 8.65(1H, s), 9.31(1H, s), 9.43(2H, s)

実施例 71

(+) - 4 - ((R) - 3, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イルメチル) - 3 - トリフル
オロメチル - N - { 4 - メチル - 3 - [4 - (5 - ピリミジニル) ピリミジン - 2 - イル

アミノ] フェニル} ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例 70)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 186~194℃

$[\alpha]_D^{20}$: +5.42° (c=0.369, メタノール)

元素分析値 (C₃₀H₃₁F₃N₈O·HCl·0.4C₂H₅OH·2H₂Oとして)

計算値(%) C:54.77 H:5.88 N:17.04

実測値(%) C:55.04 H:5.65 N:16.74

実施例 72

4-{4-[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

工程 1

4-(プロモメチル)-5-メチル-1,3-ジオキサール-2-オン

4-(クロロメチル)-5-メチル-1,3-ジオキサール-2-オン 403mg および臭化ナトリウム 525mg に無水N,N-ジメチルホルムアミド 0.8ml を添加して、室温で 1.5 時間攪拌した。反応液に無水アセトン 1.2ml を加え、室温でさらに 1 時間攪拌後、不溶物を濾去した。不溶物は無水アセトン 0.8ml で 3 回洗浄し、得られた微黄色溶液は次の反応に用いた。

工程 2

4-{4-[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-(ピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(参考例 32) 1.22g の無水N,N-ジメチルホルムアミド 5ml 懸濁液に、炭酸水素カリウム 222mg を加え、工程 1 で得られた 4-(プロモメチル)-5-メチル-1,3-ジオキサール-2-オンのアセトン溶液を室温攪拌下、滴下した。室温で 10 時間攪拌後、反応液を水で希釈し、酢酸エチルで 5 回抽出した。有機層を水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物 1.00g を淡黄色アモルファスとして得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ: 2.12(3H, s), 2.37(3H, s), 2.55(8H, br), 3.36(2H, s), 3.72(2H, s), 7.09(1H, br), 7.19(1H, d), 7.24(2H, br), 7.92(1H, s), 7.94(1H, d), 8.05(1H, d), 8.14(1H, s), 8.57(1H, d), 8.65(1H, s), 9.31(1H, s), 9.43(2H, s)

実施例 73

4-{4-[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例 2 と同様の方法で、4-{4-[(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサール-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イルメチル}-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(5-ピリミジニル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例 72)を用いて製造した。ただし、得られた粗結晶はメタノールで洗浄した。

淡黄色結晶 融点 218~226℃ (分解)

元素分析値 (C₃₃H₃₁F₃N₈O₄·HCl·3H₂Oとして)

計算値(%) C:56.86 H:4.63 N:16.07

実測値(%) C:56.55 H:4.70 N:16.14

実施例 74

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-[4-メチル-3-(チオウレイド)フェニル]ベンズアミド(参考例33) 697mgにエタノール3ml、水1.5ml、1N塩酸1.5mlを順次添加し、65℃の油浴で加温した。そこへ4-(プロモアセチル)ピリジン 臭化水素酸塩(J. Heterocycl. Chem., 1970, 7, 1137-1141) 421mgの水溶液6mlを加え、2時間攪拌した。反応液を放冷後、水で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性とした。酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧下に留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、目的化合物701mgを無色結晶として得た。

融点 226~227℃

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ: 2.17(3H, s), 2.20-2.60(8H, m), 2.28(3H, s), 3.69(2H, s), 7.22(1H, d), 7.37(1H, dd), 7.68(1H, s), 7.94(2H, d), 7.94(1H, d), 8.26(1H, d), 8.28(1H, s), 8.58(2H, d), 8.70(1H, d), 9.51(1H, s), 10.44(1H, s)

実施例 75

4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド 塩酸塩

実施例2と同様の方法で、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-3-トリフルオロメチル-N-{4-メチル-3-[4-(4-ピリジル)チアゾール-2-イルアミノ]フェニル}ベンズアミド(実施例74)を用いて製造した。

淡黄色結晶 融点 186~188℃

元素分析値 (C₂₉H₂₉F₃N₆OS · HCl · H₂Oとして)

計算値(%) C:56.08 H: 5.19 N:13.53

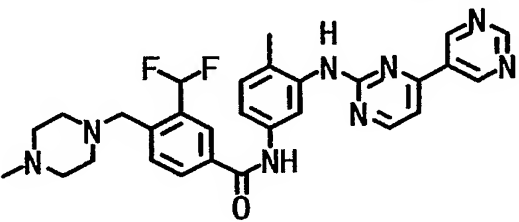
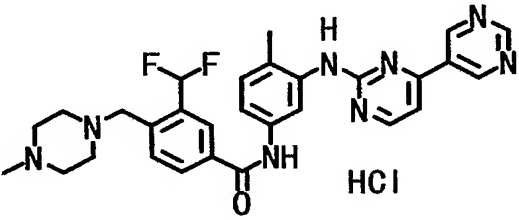
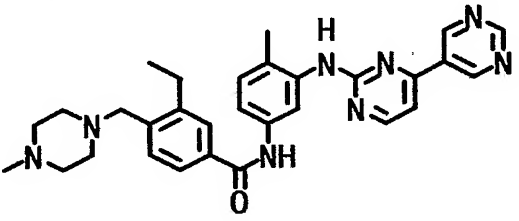
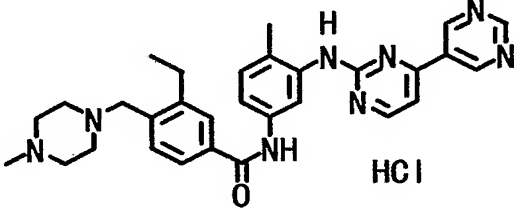
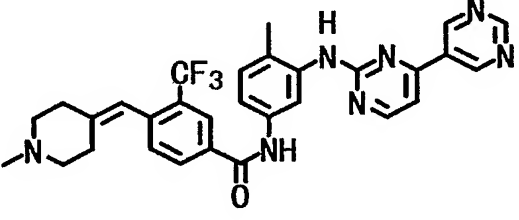
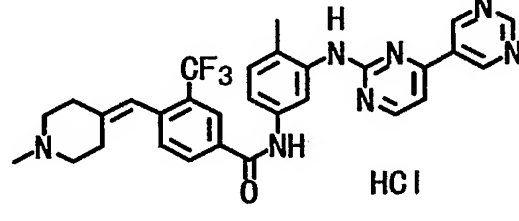
実測値(%) C:56.37 H: 5.26 N:13.25

上記の実施例1~75の構造式については、表2に示す。

【0087】

【表 9】

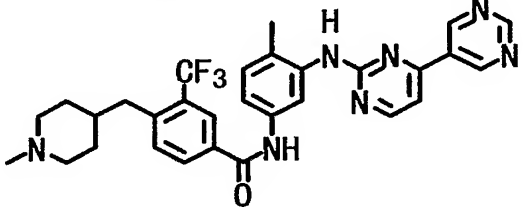
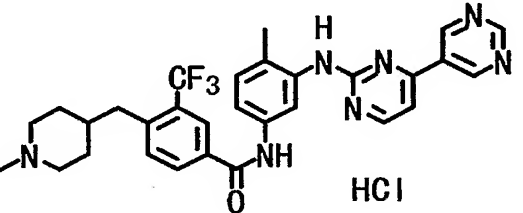
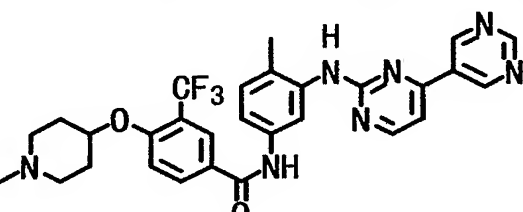
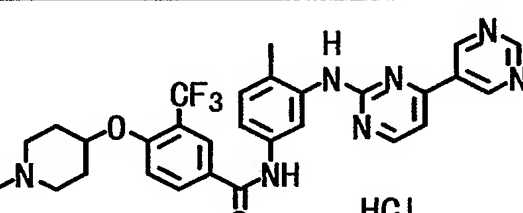
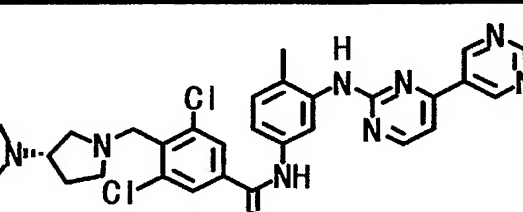
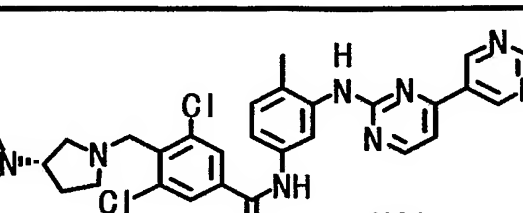
表 2

実施例	構造式
1	
2	
3	
4	
5	
6	

【0088】

【表 10】

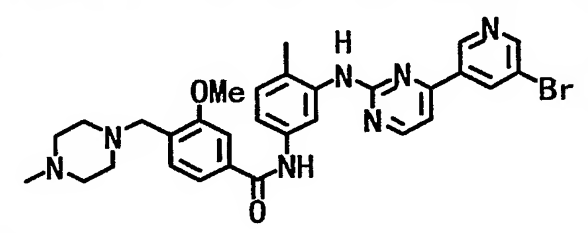
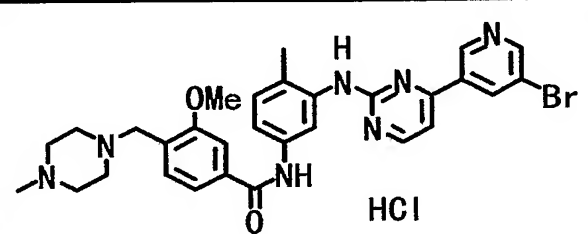
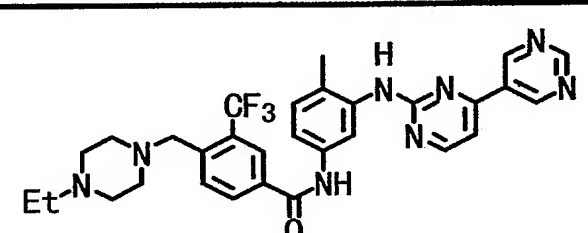
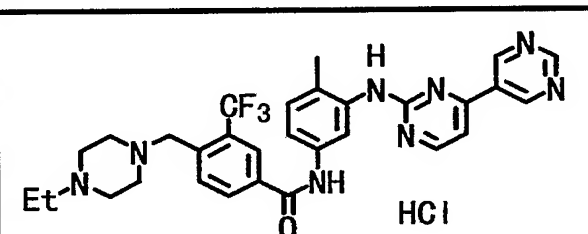
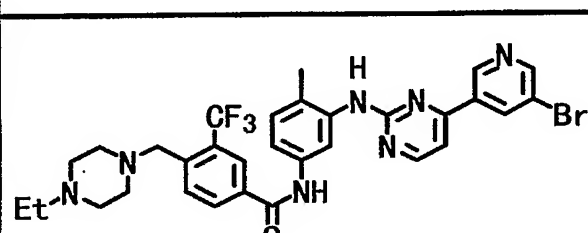
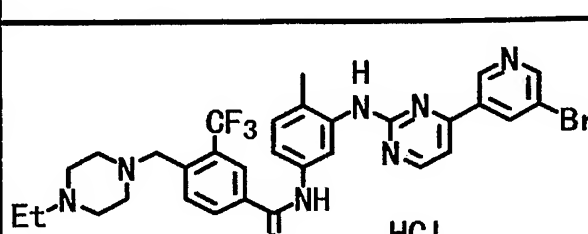
表 2 の続き

7	
8	
9	
10	
11	
12	

【0089】

【表 11】

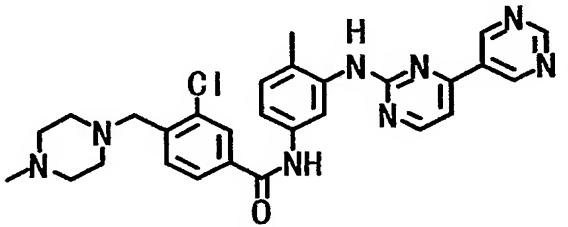
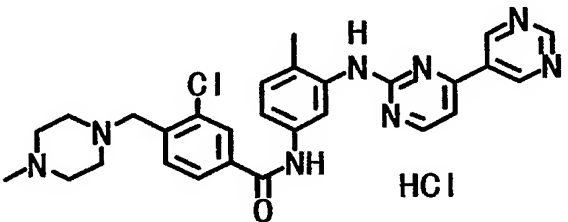
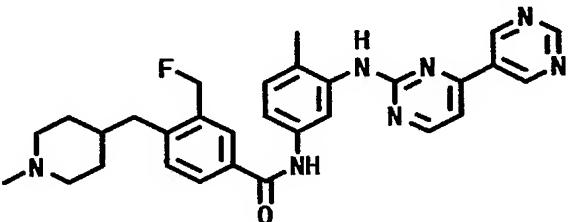
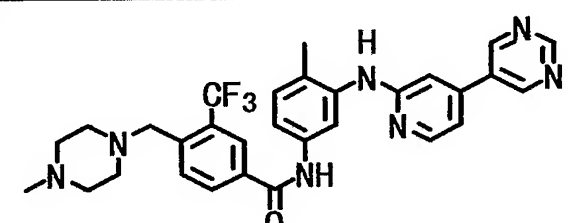
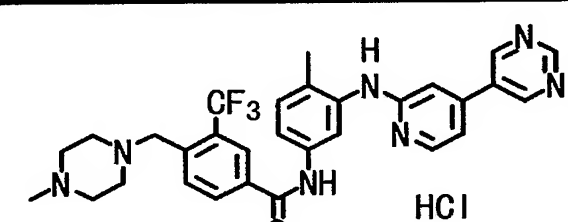
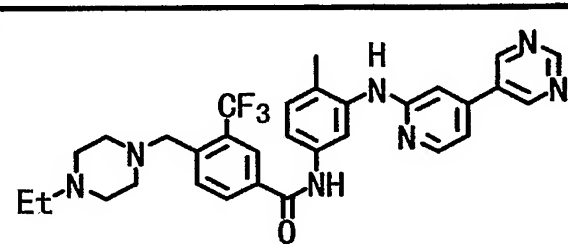
表 2 の続き

13	
14	 HCl
15	
16	 HCl
17	
18	 HCl

【0090】

【表 12】

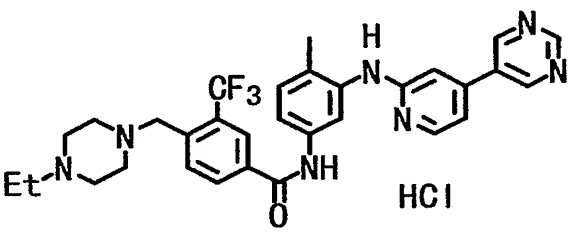
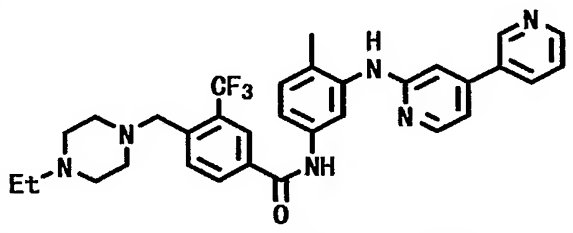
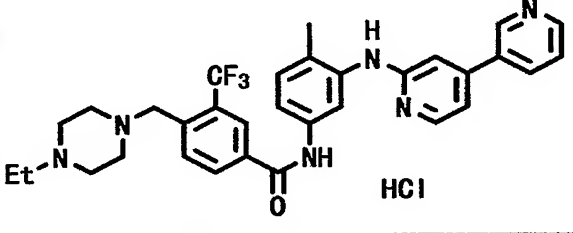
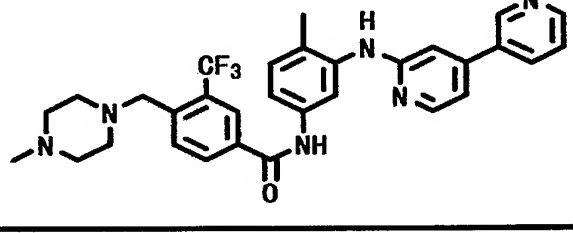
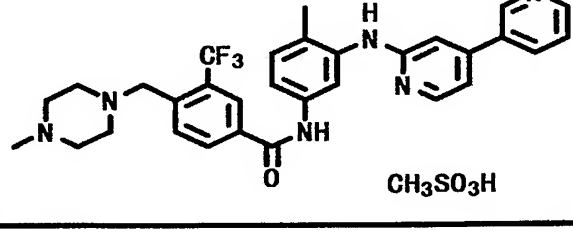
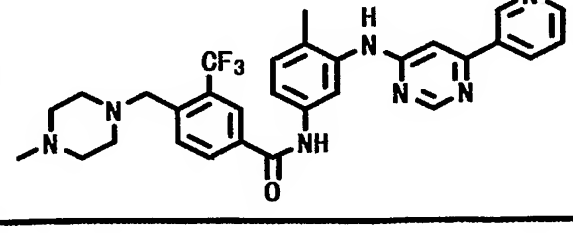
表 2 の続き

19	
20	 HCl
21	
22	
23	 HCl
24	

【0091】

【表 13】

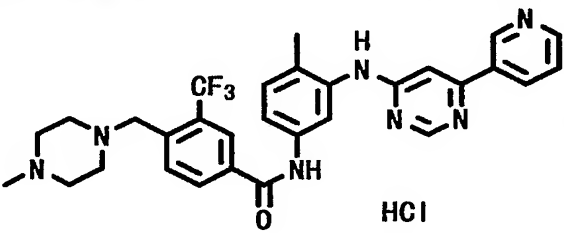
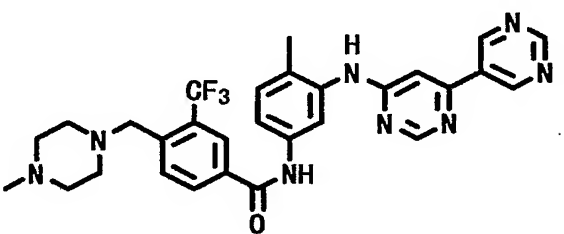
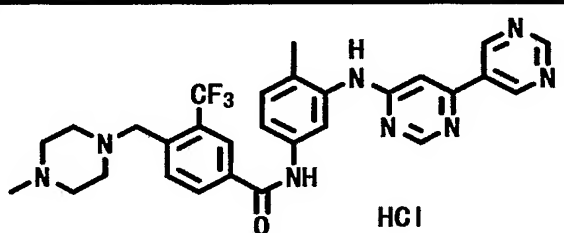
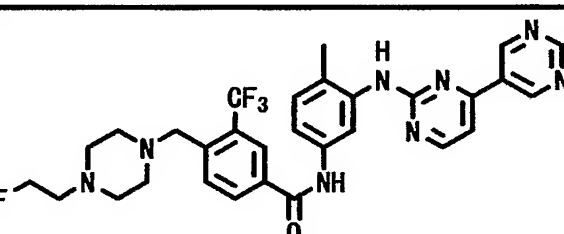
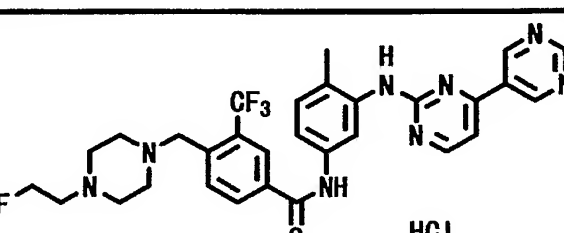
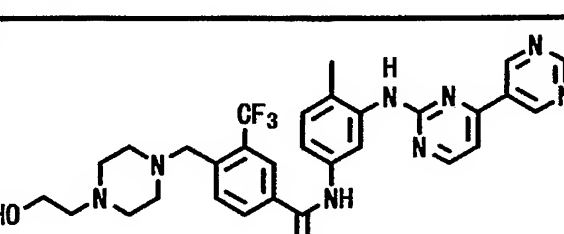
表 2 の続き

25	 HCl
26	
27	 HCl
28	
29	 CH ₃ SO ₃ H
30	 CH ₃ SO ₃ H

【0092】

【表 14】

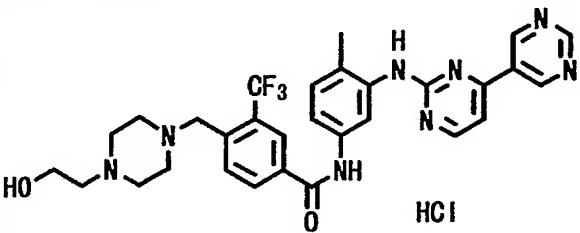
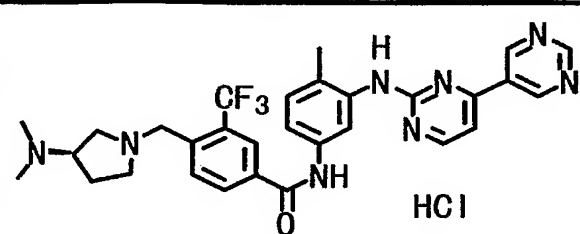
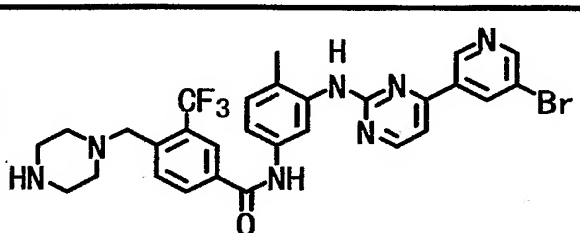
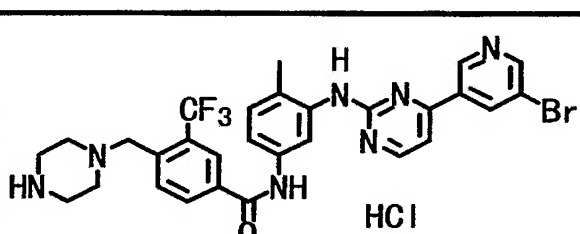
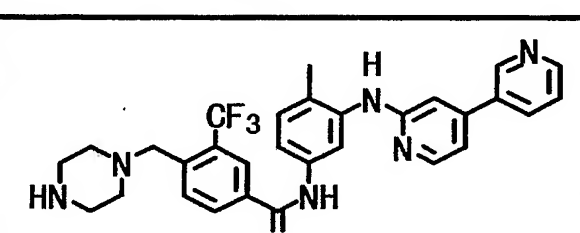
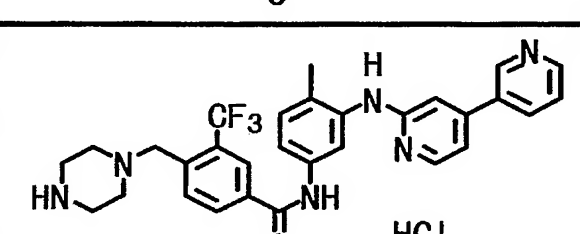
表 2 の続き

31	 HCl
32	 HCl
33	 HCl
34	 HCl
35	 HCl
36	 HCl

【0093】

【表 15】

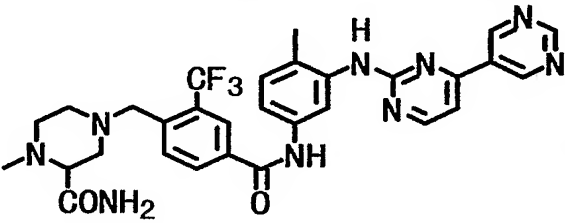
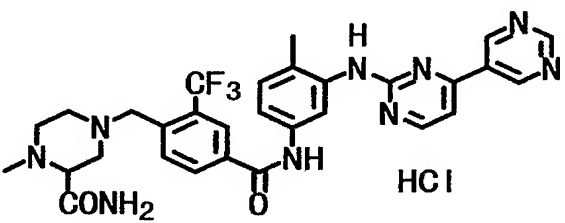
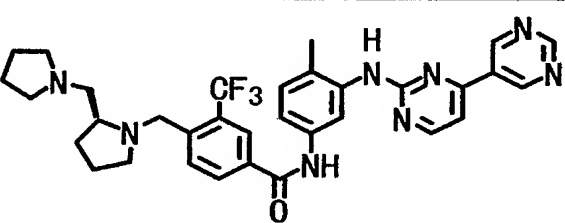
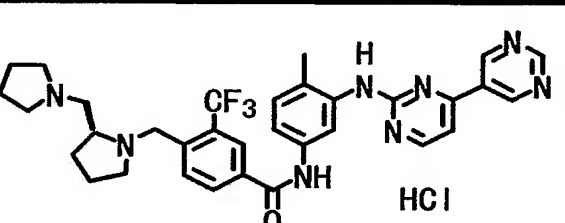
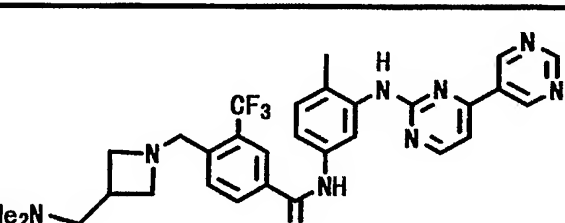
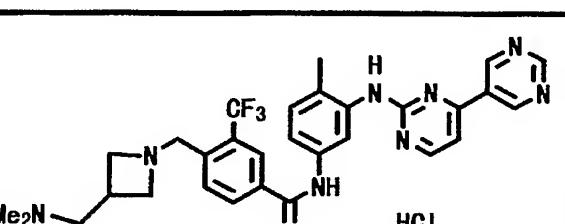
表 2 の続き

37	 HCl
38	 HCl
39	
40	 HCl
41	
42	 HCl

【0094】

【表 17】

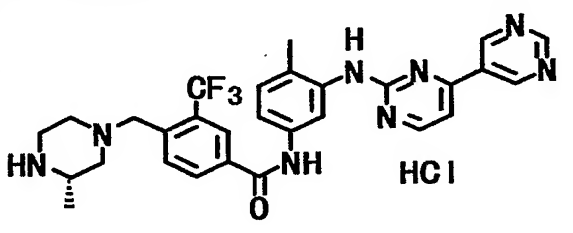
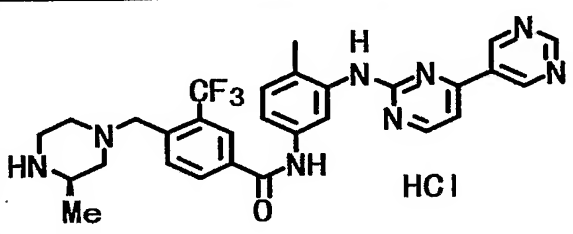
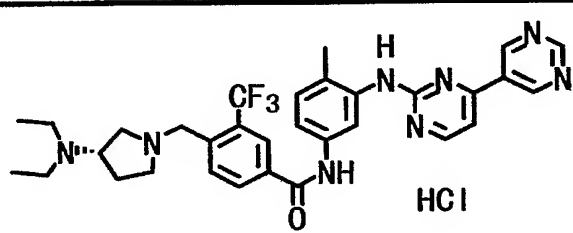
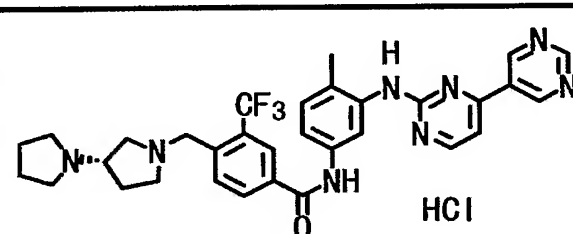
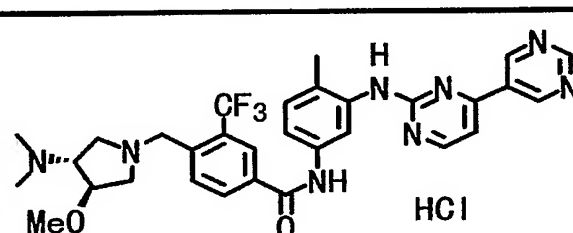
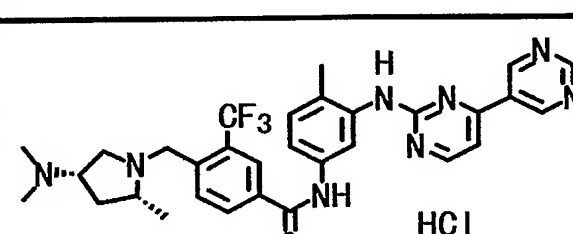
表 2 の続き

49	
50	
51	
52	
53	
54	

【0096】

【表 18】

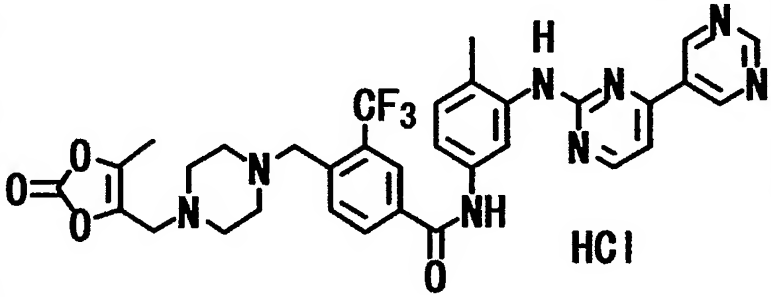
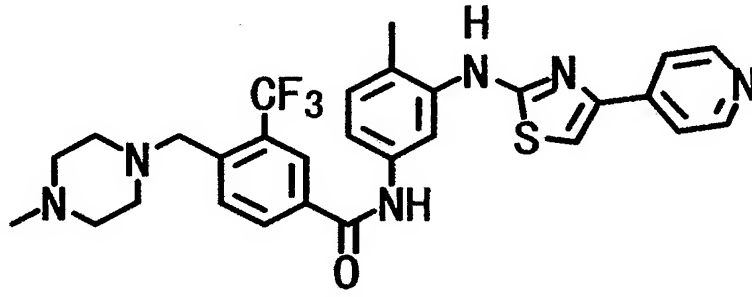
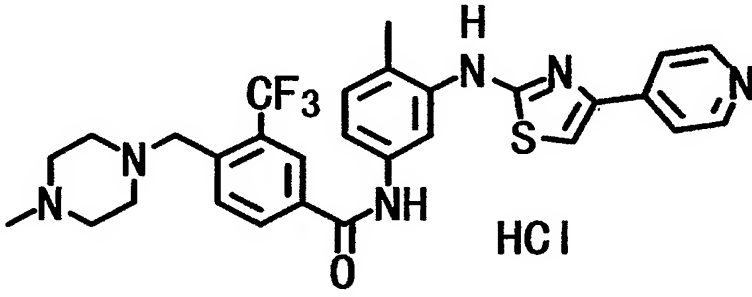
表 2 の続き

55	 HCl
56	 HCl
57	 HCl
58	 HCl
59	 HCl
60	 HCl

【0097】

【表21】

表2の続き

73	
74	
75	

試験例 1

細胞増殖抑制作用

10% (v/v) 牛胎児血清 (FCS) (Sigma社製) を含むRPMI-1640培地 (Sigma社製) (RPMI-1640/FCS) にて継代を行い、対数増殖期にあるK562細胞 (American Type Culture Collection社製) をRPMI-1640/FCS培地 にて5,000 cells/wellとなるように、またU937細胞 (American Type Culture Collection社製) を4,000 cells/wellとなるように96 穴プレート (costar社製) に100 μ lずつ播種し、CO₂ インキュベーター内で一晚培養した。被験薬物を試験濃度 (0, 0.00001~1 μ M) の1000倍濃度にジメチルスルホキシド (DMSO) (nacal tesque社製) にて調製しRPMI-1640/FCS培地にて500倍希釈後、100 μ lずつ添加しCO₂ インキュベーター内で培養した。72時間後、生細胞数の測定試薬であるCell counting Kit-8 (5 mmol/l WST-8, 0.2 mmol/l 1-Methoxy PMS, 150 mmol/l NaCl) (Dojindo社製) を20 μ lずつ添加した。CO₂ インキュベーター内で3時間呈色反応後、WST-8が細胞内脱水素酵素により還元され生成するホルマザンの450 nmにおける吸光度をマルチラベルカウンタ ARVOsx (Wallac社製) にて測定した。

【0100】

0.1%のDMSOを含むRPMI-1640/FCS培地にて、72時間 CO₂ インキュベーター内で培養後の

細胞が播種してある部位の吸光度を細胞増殖抑制作用の0%とし、細胞を播種していない部位の吸光度を100%として、 $\log (\text{阻害率} / (100 - \text{阻害率}))$ に換算して $\log \text{ conc}$ 値とプロットして IC_{50} 値 ($\mu \text{ M}$) を算出した。その結果を表3に示す。

【0101】

なお、対照薬物としては、4-(4-メチルピペラジン-1-イルメチル)-N-[4-メチル-3-[4-(3-ピリジル)ピリミジン-2-イルアミノ]フェニル]ベンズアミド(特許文献1参照。)を用いた。

【0102】

【表 22】

表 3

披験薬物	K562細胞 (IC50値 : μM)	U937細胞 (IC50値 : μM)	比 (U937細胞 /K562細胞)
実施例 2	0.00012	15	1125000
実施例 4	0.00012	28	233333.3
実施例 6	<0.00001	4.3	>430000
実施例 8	<0.00001	4.6	>460000
実施例 10	<0.00001	8.1	>810000
実施例 12	0.00071	4.7	6619.7
実施例 14	0.00038	2.0	5263.2
実施例 16	0.000013	4.1	315384.6
実施例 18	<0.00001	4.6	>460000
実施例 20	0.00037	29	78378.4
実施例 21	0.00085	42	49411.8
実施例 23	<0.00001	5.0	>500000
実施例 25	0.00044	3.8	8636.4
実施例 27	0.000032	2.6	81250
実施例 29	0.0012	1.4	1166.7
実施例 31	0.001	2.1	2100
実施例 33	0.0014	11	7857.1
実施例 35	<0.00001	11	>1100000
実施例 37	<0.00001	10	>1000000
実施例 38	<0.00001	8.9	>890000
実施例 40	0.00029	4.4	15172.4

【0103】

【表 23】

表 3 の続き

実施例 4 2	<0.00001	1.4	>140000
実施例 4 3	<0.00001	3.9	>390000
実施例 4 5	0.0004	15	37500
実施例 4 6	0.0027	29	10740.7
実施例 4 8	0.000038	12	315789.5
実施例 5 0	0.000067	16	238806.0
実施例 5 2	0.000061	3.9	63934.4
実施例 5 4	0.0024	16	6666.7
実施例 5 5	<0.00001	10	>1000000
実施例 5 6	<0.00001	4.4	>440000
実施例 5 7	0.00085	5.6	6588.2
実施例 5 8	0.000093	9.4	101075.3
実施例 5 9	0.00068	13	19117.6
実施例 6 0	<0.00001	4.0	400000
実施例 6 2	0.000018	1.6	88888.9
実施例 6 4	0.00017	3.7	21764.7
実施例 6 7	0.000066	6.5	98484.8
実施例 6 8	<0.00001	5.8	>580000
実施例 6 9	<0.00001	10	>1000000
実施例 7 1	<0.00001	6.7	>670000
実施例 7 3	<0.00001	9.7	>980000
実施例 7 5	0.000049	2.7	55102.0
対照薬物	0.13	17.8	136.9

上記表 3 に示す通り、本発明化合物が優れた B C R - A B L チロシンキナーゼの阻害活性を有することは明白である。なお、試験例 1 で用いた K562 細胞は、急性転化を起こした末期の慢性骨髄性白血病患者の胸水から採取した B C R - A B L 陽性細胞であり、U937 細胞は細網肉腫の患者の胸水から採取した悪性の B C R - A B L 陰性細胞である。両細胞に

対する細胞増殖抑制比率 (U937細胞/K562細胞) を見ても、対照薬物に比べ、安全性の高い薬物 (20倍～8000倍以上) であることは明白である。

【0104】

また、本発明化合物は、対照薬物に比べ、50倍～10000倍以上の強い細胞増殖抑制作用を示すことから、現在知られている変異型キナーゼのみならず、今後見出される変異型キナーゼに対しても、十分な細胞増殖抑制作用が期待でき、慢性骨髄性白血病、急性リンパ性白血病、急性骨髄性白血病等の疾患治療剤として非常に有用である。

製剤例 1

錠剤 (内服錠)

処方 1 錠80mg 中

実施例 1 の化合物	5.0mg
トウモロコシ澱粉	46.6mg
結晶セルロース	24.0mg
メチルセルロース	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

製剤例 2

錠剤 (内服錠)

処方 1 錠80mg 中

実施例 2 の化合物	5.0mg
トウモロコシ澱粉	46.6mg
結晶セルロース	24.0mg
メチルセルロース	4.0mg
ステアリン酸マグネシウム	0.4mg

この割合の混合末を通常の方法により打錠成形し内服錠とする。

【産業上の利用可能性】

【0105】

以上に示したように、本発明化合物は、優れたBCR-ABLチロシンキナーゼの阻害活性を有する化合物であることから、本発明化合物を有効成分として含む医薬組成物は、ヒトを含む哺乳動物に対して、BCR-ABLチロシンキナーゼ阻害剤、慢性骨髄性白血病治療剤、急性骨髄性白血病治療剤、急性リンパ性白血病治療剤として有用である。

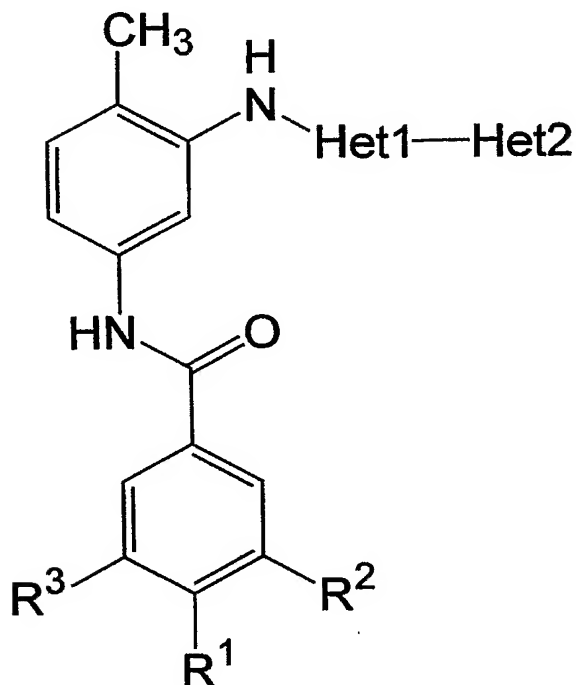
【書類名】 要約書

【要約】

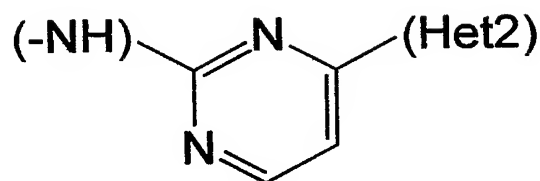
【課題】 優れた BCR-ABL チロシンキナーゼの阻害活性を有するアミド誘導体又はその塩を提供することにある。

【解決手段】 本発明は、次の一般式 (1)

【化 2 3】



[1]



[6]

(R¹は-CH₂-R¹¹等を表し、R²はアルキル、ハロゲン、ハロアルキル等を表し、R³は、水素等を表し、Het1は上記の化学式 [6] の基等を表し、Het2はピリミジニル等を表す。) で表されるアミド誘導体又はその塩、及びそれらを有効成分とする医薬組成物で構成される。

本発明化合物は、BCR-ABL チロシンキナーゼ阻害剤として有用である。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 4 3 1 3 9 8
受付番号	5 0 3 0 2 1 3 8 7 4 2
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0 0 9 4
作成日	平成 1 6 年 2 月 3 日

<認定情報・付加情報>

【特許出願人】

【識別番号】	000004156
【住所又は居所】	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地
【氏名又は名称】	日本新薬株式会社

【代理人】

申請人

【識別番号】	100104802
【住所又は居所】	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地
【氏名又は名称】	日本新薬株式会社 特許部

清水 尚人

【代理人】

【識別番号】	100126446
【住所又は居所】	京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地
【氏名又は名称】	日本新薬株式会社 知的財産部

梶井 康司

特願 2 0 0 3 - 4 3 1 3 9 8

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[0 0 0 0 0 4 1 5 6]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 1 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

京都府京都市南区吉祥院西ノ庄門口町 1 4 番地

氏 名

日本新薬株式会社